

## (12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関  
国際事務局(43)国際公開日  
2002年1月10日 (10.01.2002)

PCT

(10)国際公開番号  
WO 02/02550 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/14, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00, A61K 31/498, 31/4985, 31/519, 31/5377, 31/5513, 31/553, A61P 43/00, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/05545

(22) 国際出願日: 2001年6月28日 (28.06.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-200292 2000年6月30日 (30.06.2000) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 端山 傑 (HAYAMA, Takashi) [JP/JP]. 川西宣彦 (KAWANISHI, Nobuhiko) [JP/JP]. 高木 亨 (TAKAKI, Tooru) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

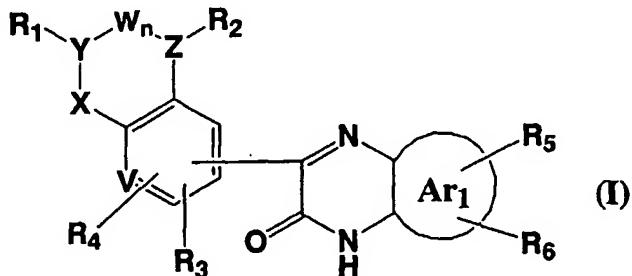
(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PYRAZINONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規ピラジノン誘導体



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof; pharmaceutical compositions, inhibitors against Cdk4 and/or Cdk6, or anticancer drugs, containing the compounds, the salts or the esters as the active ingredient; and processes for the preparation of them wherein Ar<sub>1</sub> is aryl fused to the adjacent pyrazinone ring at its 5- and 6-positions, or the like; X is CO or the like; Y is CH or the like; Z is CH or the like; V is CH or the like; W<sub>n</sub> is (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (wherein n is 0 to 4); R<sub>1</sub> is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R<sup>2</sup> is hydrogen or the like; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each independently hydrogen or the like; and R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are each independently hydrogen, hydroxyl, or the like.

WO 02/02550 A1

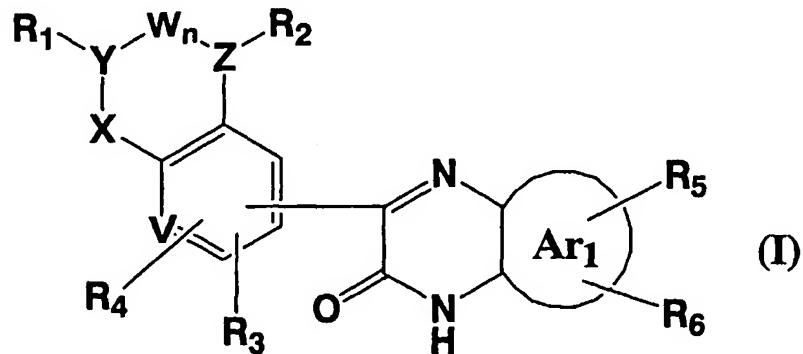
[統葉有]

## WO 02/02550 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I] :



[式中、Ar<sub>1</sub>は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環するアリール基等を示し、Xは、CO等を示し、Yは、CH等を示し、Zは、CH等を示し、Vは、CH等を示し、W<sub>n</sub>は-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (n=0~4)を示し、R<sub>1</sub>は、水素原子、又は置換基を有してもよい低級アルキル基等を示し、R<sub>2</sub>は、水素原子等を示し、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、同一又は異なって、水素原子等を示し、そして、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、同一又は異なって、水素原子、水酸基等を示す]で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル；これを有効成分として含む、医薬組成物、Cd k 4及び／又はCd k 6阻害剤、或いは抗がん剤；並びにこれらの製造方法に関するものである。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

## 明 細 書

### 新規ピラジノン誘導体

#### 5 技 術 分 野

本発明は、医薬として有用な、2(1H)-ピラジノン縮合芳香環又は複素芳香環誘導体、その製造法及びそれを有効成分として含む医薬組成物等に関するものである。

#### 10 背 景 技 術

正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「Cdk」という）ファミリーと呼ばれるセリン／スレオニンキナーゼによって制御されており、Cdk がその酵素活性を発現する為にはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成しており、それぞれの Cdk 分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進行を制御していると考えられている。例えば D タイプサイクリンは、Cdk4 あるいは Cdk6 と結合して G1 期の進行を、サイクリン E-Cdk2 は G1/S 境界を、サイクリン A-Cdk 2 は S 期の進行を、さらにサイクリン B-cdc2 は G2/M の進行をそれぞれ制御している。なお、D タイプサイクリンには D1, D2, D3 と 3 つのサブタイプが知られ、更に、Cdk の活性はサイクリンとの結合のみならず、Cdk 分子のリン酸化／脱リン酸化、サイクリン分子の分解及び Cdk 阻害蛋白質との結合により制御されていると考えられている [アドバンス・キャンサー・リサーチ (Advance Cancer Res.)、第 66 卷、181-212 頁 (1995 年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第 7 卷、773-780 頁、(1995 年) ; ネイチャー (Nature)、第 374 卷、131-134 頁、(1995 年) ] 。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

2

哺乳動物細胞における Cdk 阻害蛋白質は、構造・性質の違いから Cip/Kip ファミリーと INK4 ファミリーの 2 種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk 複合体を阻害するのに対し、後者は Cdk4、Cdk6 と結合してこれらを特異的に阻害する。 [ネイチャー (Nature) 、第 366 卷、704-707 頁、(1993 年) ; モレキュラーアンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.) 、第 15 卷、2627-2681 頁、(1995 年) ; ジーンズ・アンド・デベロブメント (Genes Dev.) 、第 9 卷、1149-1163 頁 (1995 年) ]

前者の代表例には例えば p21 (Sdi1/Cip1/Waf1) が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物 p53 により RNA 転写が誘導される [ジーンズ・アンド・デベロブメント (Genes Dev.) 、第 9 卷、935-944 頁 (1995 年) ]。

一方、例えば p16 (INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2) は後者に属する Cdk 阻害蛋白質の 1 つである。p16 遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体 9p21 に存在し、実際、臨床において p16 遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16 ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている [ネイチャー・ジェネティクス (Nature Genet.) 、第 8 卷、27-32 頁、(1994 年) ; トレンド・イン・ジェネティクス (Trends Genet.) 、第 11 卷、136-140 頁、(1995 年) ; セル (Cell) 、第 85 卷、27-37 頁、(1996 年) ]。

それぞれの Cdk は細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化することで細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫 (RB) 蛋白質はもっとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB 蛋白質は G1 期から S 期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1 後期から S 初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリン D-Cdk4/Cdk6 複合体、次いでサイクリン E-Cdk2 複合体が担っていると考えられている。RB 蛋白質が高リン酸化体になるとそれまで G1 前期に低リン酸化体 RB と転写因子 E2F によって形成されていた複合体が解離する。その結果 E2F が転写活性体になると共に RB-E2F 複合体によるプロモーター活性の抑制が解除され、E2F 依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2F とそれを抑制する RB 蛋白質、さらに RB 蛋白質の機能を抑制的に制御する Cdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節する Cdk 阻害蛋白質および D タイプサイクリンからなる Cdk-RB 経路が、G1 期から S 期への進行を制御す

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

3

る重要な機構ととらえられている〔セル(Cell)、第58巻、1097-1105頁、(1989年)；セル(Cell)、第65巻、1053-1061頁、(1991年)；オンコジーン(Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)；カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー(Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年)；モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、第18巻、753-761頁、(1998年)〕。実際にE2Fの結合DNA配列は例えばS期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子の上流に存在しており、このうちの複数の遺伝子でE2F依存的にG1後期からS初期にかけて転写が活性化されることが報告されている〔ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第9巻、2179-2184頁、(1990年)；モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー(Mol. Cell. Biol.)、第13巻、1610-1618頁、(1993年)〕。

Cdk-RB経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的p16の欠失やサイクリンD1高発現やCdk4高発現や機能的RB蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている〔サイエンス(Science)、第254巻、1138-1146頁、(1991年)；キャンサー・リサーチ(Cancer Res.)、第53巻、5535-5541頁、(1993年)；カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー(Current Opin. Cell Biol.)、第8巻、805-814頁、(1996年)〕。これらは、いずれもG1期からS期への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らかである。

20 Cdkファミリー阻害作用を有する公知の化合物としては、例えばflavopiridol(フラボピリドール)に代表される一連のクロモン誘導体が知られている(WO 97/16447、98/13344)。

また、本発明に係る化合物に構造的に近似する先行技術としては、例えば特表平10-502630号公報(引例A)、WO99/46260公報(引例B)、WO99/46264公報(引例C)、WO98/13368公報(引例D)、WO99/50254公報(引例E)、特開平11-149982号公報(引例F)及び特開平4-182471号公報(引例G)が挙げられる。

引例Aには、置換2-(1H)-ピリドピラジノン誘導体が開示されている。しかしながら、引例Aに記載の化合物はピラジノン環1位に水素原子以外の置換基

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

4

を有することを特徴とするのに対し、本発明に係る化合物は、ピラジノン環 1 位の置換基が水素原子に固定されることを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらには引例 A 記載の化合物の用途は、TNF 產生阻害、ホスホジエステラーゼ I V 產生阻害物質に係り、本発明に係る Cd k 4 及び／又は Cd 5 k 6 阻害に基づく用途とは直接関連性のないものである。

引例 B、引例 C 及び引例 D には、置換 2 (1H) - ピリドピラジノン誘導体が開示されている。しかしながら、各引例に記載の化合物はピラジノン環 3 位に置換 3 - インドリル基を有することを特徴とすることに対し、本発明では該置換基とは構造の異なる置換フェニル基又は置換ピリジル基を有することを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらには引例 B、引例 C 及び引例 D に記載の化合物の用途は、プロテインキナーゼ C 阻害に基づく癌、炎症、免疫疾患、気管支肺疾患、心疾患等であり、本発明に係る Cd k 4 及び／又は Cd k 6 阻害に基づく用途とは直接関係しない発明である。

引例 E には、置換 2 (1H) - ピリドピラジノン誘導体を含む複素環化合物が開示されている。しかしながら引例 E に記載の化合物は、ピラジノン環 1 位に水素原子以外の置換基を有することを特徴とするのに対し、本発明ではピラジノン環 1 位の置換基は水素原子に固定されることを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらに本引例に記載の化合物の用途は、ファクター X a 阻害物質に係り、本発明に係る Cd k 4 及び／又は Cd k 6 阻害に基づく用途とは直接関係しない発明である。

引例 F 及び引例 G には、置換 2 (1H) - ピリドピラジノン誘導体を含む複素環化合物が開示されている。しかしながら各引例に記載の化合物は、ピラジノン環 1 位に水素原子以外の置換基を有することを特徴とするのに対し、本発明ではピラジノン環 1 位の置換基は水素原子に固定されることを特徴するために化学構造上全く異なる化合物である。さらに本引例に記載の化合物の用途は、エレクトロルミネッセンス素子、色素に係るものであり、本発明とは発明の属する技術分野が全く異なる発明である。

したがって、本発明は、文献未記載の新規な化合物及びその製造方法に関する発明であって、上記引例 A ないし引例 G に基づいて、当業者が容易になし得ない

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

5

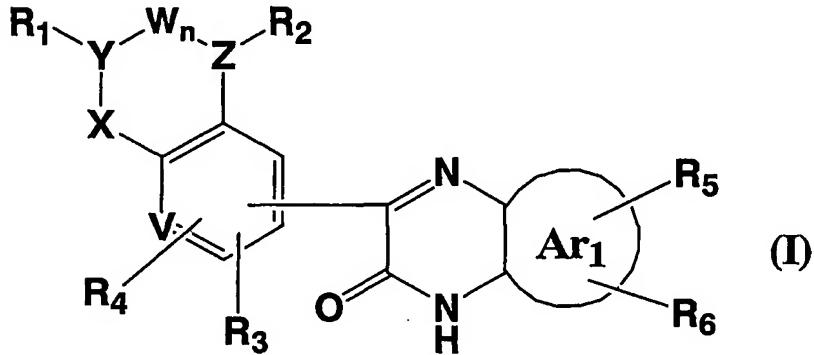
発明である。

- 上述したとおり、Cdkファミリー阻害作用を有する化合物には、クロモン誘導体が挙げられるが、これらの化合物のCdk4に対する阻害活性は、十分ではなく、一層阻害活性の高い化合物が求められている。さらに例えばCdk6等に  
5 対する異質な阻害活性を併せ持った新たな化合物が求められている。

## 発明の開示

本発明者らは、優れたCdk4阻害作用又はCdk6阻害作用を有する化合物を提供することを目的として、銳意研究した結果、2(1H)-ピラジノン骨格  
10 を有する新規な化合物がCdk4及び/又はCdk6阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、ピラジノン誘導体である一般式(I)：



[式中、

15 Ar<sub>1</sub>は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、  
Xは、CO、SO、SO<sub>2</sub>又はNCOR（ここで、Rは、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基〔該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示す）を示し、  
20 Yは、CH又はNを示し、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

## 6

Zは、CH、C、N、S又はO（ここで、ZがCを示すとき、Zは、R<sub>2</sub>と一緒にになって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、Zは、R<sub>2</sub>と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、XがCOであって、Y及びZが同時にCHの場合を除く）、

5 Vは、CH又はNを示し、

W<sub>n</sub>は、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—（ここで、n=0、1、2、3、又は4であり；そして、n>0のとき、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—中の1個若しくは2個の水素原子が同一若しくは異なる低級アルキル基(R<sub>w</sub>)で置換されてもよく；また、n>0のとき、R<sub>w</sub>は、R<sub>1</sub>、Y及びW<sub>n</sub>と一緒に、又は、R<sub>2</sub>、Z及びW<sub>n</sub>と一緒に、或いは、もう1個のR<sub>w</sub>及びW<sub>n</sub>と一緒に、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を形成してもよい）を示し、

R<sub>1</sub>は、水素原子を示すか；  
或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）を示すか；

或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、<置換基群β>より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び<置換基群β>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示すか；

WO 02/02550

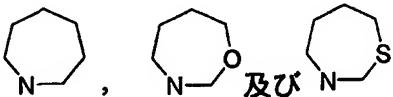
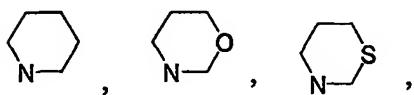
PCT/JP01/05545

7

し、

$R_2$ は、水素原子又は低級アルキル基（該低級アルキル基は、水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示すか；

5 或いは、 $n = 0$ のとき、結合するZ、Y及び $R_1$ とともに、Y及び／又はZとは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基（該飽和脂肪族複素環基は、＜置換基群 $\alpha$ ＞より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選択される置換基（該置換基は、＜置換基群 $\alpha$ ＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい）を、1個若しくは2個以上有してもよい）を形成し（但し、ZがCを示すとき、Zは、 $R_2$ と一緒にになって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、Zは、 $R_2$ と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する）、

$R_3$ 及び $R_4$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、若しくはアミノ基、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、＜置換基群 $\alpha$ ＞及び＜置換基群 $\gamma$ ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示し、

$R_5$ 及び $R_6$ は、同一又は異なって、水素原子；

＜置換基群 $\alpha$ ＞及び＜置換基群 $\gamma$ ＞より選択される置換基；

式： $Y_1 - W - Y_2 - R_p$

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

{ここで、

$R_p$ は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基 {該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は  
5 該アリール基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい} を示すか；或いは、<置換基群 $\delta$ >より選択される芳香族複素環基又は<置換基群 $\varepsilon$ >より選択される脂肪族複素環基を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N  
R<sub>q</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>q</sub>、N(R<sub>q</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>r</sub>、N(R<sub>q</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>q</sub>)、C  
10 ONR<sub>q</sub>、N(R<sub>q</sub>)CO、N(R<sub>q</sub>)CONR<sub>r</sub>、N(R<sub>q</sub>)COO、N(R<sub>q</sub>)CSO、  
N(R<sub>q</sub>)COS、C(R<sub>q</sub>)=CR<sub>r</sub>、C≡C、CO、CS、OC(O)、  
OC(O)NR<sub>q</sub>、OC(S)NR<sub>q</sub>、SC(O)、SC(O)NR<sub>q</sub>又はC(O)  
O (ここで、R<sub>q</sub>及びR<sub>r</sub>は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラル  
キル基を示す) を示し、

15 Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低  
級アルキレン基を示す}；

或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール  
基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基 (該脂肪族若しくは  
芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはア  
20 リール基で置換される低級アルキル基； 又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有し  
ていてもよい)、

又は<置換基群 $\beta$ >より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員  
環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環 (該芳香族若しくは脂肪族  
複素環は、低級アルキル基； C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはアリール基で  
25 置換される低級アルキル基； 又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有していてもよ  
い) を示し、

ここで、<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >、  
及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、下記の通りである。

<置換基群 $\alpha$ >：

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、  
ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニ  
ル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級  
アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオ  
5 キシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ  
基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイ  
ルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルス  
ルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキ  
ルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルフ  
10 アモイル基

<置換基群β>：  
ピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾ  
リル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリ  
ミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル  
15 基

<置換基群γ>：  
ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カル  
ボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、  
低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及  
20 びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基

<置換基群δ>：  
イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、イ  
ンダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレン  
ジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラジニル基、  
25 ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル  
基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナ  
フチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル  
基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリ  
基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

10

トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基

＜置換基群 ε＞：

イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基

5 及びテトラヒドロイソキノリニル基

] で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステルに関するものである。

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

上記式（I）中の「アリール基」としては、例えば、フェニル、インデニル、  
10 ナフチルのような炭素数 5 ないし 15 個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、中でも例えばフェニル基が好ましい。

上記式（I）中の「5員環若しくは 6 員環の芳香族複素環」としては、例えば  
ピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基又はピラ  
ジニル基等を挙げることができ、中でも、例えばピリジル基、ピリミジニル基、  
15 ピロリル基、ピラゾリル基又はチエニル基が好ましく、特にピリジル基又はピリ  
ミジニル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状又は  
分岐状のアルキル基をいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロ  
ピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペ  
20 ンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、プロ  
ピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ペンチル基が好ましく、特にメ  
チル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルケニル基」とは、炭素数 2 ないし 6 個の直鎖状又  
は分岐状のアルケニル基をいい、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、  
25 イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタンジエニル基、  
2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも、例えば 1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキニル基」とは、炭素数 2 ないし 6 個の直鎖状又

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

## 11

は分岐状のアルキニル基をいい、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられ、中でも例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基が好ましい。

上記式（I）中の「アラルキル基」とは、「アリール基」で置換された上記「低級アルキル基」をいい、炭素数7～15個よりなるアラルキル基が好ましく、例えばベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、 $\alpha$ -メチル(1-ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -メチル(2-ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -エチル(1-ナフチル)メチル基、 $\alpha$ -エチル(2-ナフチル)メチル基、ジフェニルメチル基等、ジナフチルメチル基等が挙げられ、中でも例えばベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、フェネチル基が好ましい。

上記式（I）中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が好ましく、フッ素原子がさらに好ましい。

上記式（I）中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルキル基」が置換した基をいい、カルボニル基に炭素数1ないし5個のアルキル基が置換した基が好ましく、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルコキシ基」とは、酸素原子に「低級アルキル基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシリルオキシ基、イソヘキシリルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基が好ましく、特にメトキシ基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルコキシ基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシカルボニ

ル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシリオキシカルボニル基、イソヘキシリオキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基が好ましく、特にメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基が好ましい。

上記式(I)中の「低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバモイル基、N-tert-ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル基、N-ヘキシリカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基が好ましい。

上記式(I)中の「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N, N-ジイソブチルカルバモイル基、N, N-ジtert-ブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基、N, N-ジヘキシリカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジブチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基が好ましい。

上記式(I)中の「低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、酸素原子に上記「低級アルキルカルバモイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N-プロピルカル

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

13

バモイルオキシ基、 N-イソプロピルカルバモイルオキシ基、 N-ブチルカルバモイルオキシ基、 N-イソブチルカルバモイルオキシ基、 N-tert-ブチルカルバモイルオキシ基、 N-ペンチルカルバモイルオキシ基、 N-ヘキシリカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、 N-エチルカルバモイルオキシ基、 N-ブチルカルバモイルオキシ基が好ましい。

上記式（I）中の「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、酸素原子に上記「ジ低級アルキルカルバモイル基」が置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジプロピルカルバモイルオキシ基、N, N-ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジペンチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジヘキシリカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-プロピルアミノ基、N-イソプロピルアミノ基、N-ブチルアミノ基、N-イソブチルアミノ基、N-tert-ブチルアミノ基、N-ペンチルアミノ基、N-ヘキシリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N-ブチルアミノ基が好ましい。

上記式（I）中の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジプロピルアミノ基、N, N-ジイソプロピルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N, N-ジヘキシリルアミノ基、N, N-ジtert-ブチルアミノ基、N, N-ジペンチルアミノ基、N,

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

14

N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルアミノ基、N, N-ジエチルアミノ基、N, N-ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基が好ましい。

5 上記式（I）中の「トリ低級アルキルアンモニオ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN, N, N-三置換した置換基をいい、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオ基、N, N, N-トリエチルアンモニオ基、N, N, N-トリプロピルアンモニオ基、N, N, N-トリイソプロピルアンモニオ基、N, N, N-トリブチルアンモニオ基、N, N, N-トリイソブチルアンモニオ基、  
 10 N, N, N-トリtert-ブチルアンモニオ基、N, N, N-トリペンチルアンモニオ基、N, N, N-トリヘキシルアンモニオ基、N-エチル-N, N-ジメチルアンモニオ基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が挙げられ、中でも例えばN, N, N-トリメチルアンモニオ基、N, N, N-トリエチルアンモニオ基、N, N, N-トリブチルアンモニオ基、N-エチル  
 15 -N, N-ジメチルアンモニオ基、N, N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルカノイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基が好ましい。  
 20

上記式（I）中の「アロイルアミノ基」とは、アミノ基にアロイル基が置換した置換基をいい、例えばN-ベンゾイルアミノ基、N-ナフチルカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-ベンゾイルアミノ基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルカノイルアミジノ基」とは、アミジノ基に上記「低級アルカノイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-アセチルアミジノ基、N-プロピオニルアミジノ基、N-ブチリルアミジノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミジノ基、N-プロピオニルアミジノ基が好ましい。  
 25

上記式（I）中の「低級アルコキシイミノ基」とは、イミノ基に上記「低級アルコキシ基」が置換した置換基をいい、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

15

ノ基、プロポキシイミノ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシイミノ基、エトキシイミノ基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキルチオ基」とは、硫黄原子に上記「低級アルキル基」が置換した置換基をいい、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられ、中でも例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキルスルフィニル基」とは、スルフィニル基に上記「低級アルキル」が置換した置換基をいい、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基等が挙げられ、中でも例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基に上記「低級アルキル」が置換した置換基をいい、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられ、中でも例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキルスルホニアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキルスルホニル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルスルホニアミノ基、N-エチルスルホニアミノ基、N-ブチルスルホニアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニアミノ基、N-エチルスルホニアミノ基等が好ましい。

上記式（I）中の「C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、中でも例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

上記式（I）中の「C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルケニル基」とは、例えばシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられ、中でも例えばシクロヘキセニル基が好ましい。

上記式（I）中の「N、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6

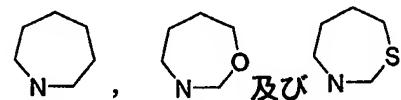
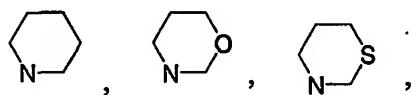
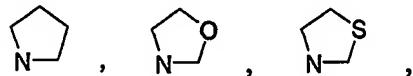
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

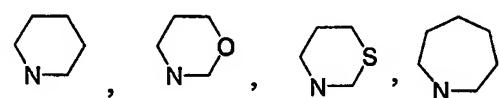
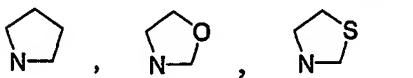
16

員環である芳香族又は脂肪族複素環」としては、例えばピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択される基が挙げられ、中でも、例えばピロリジニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基等が好ましく、さらにピロリジニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基が好ましく、特に  
10 ピロリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基が好ましい。

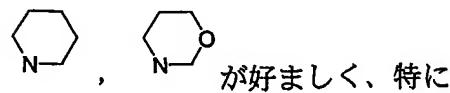
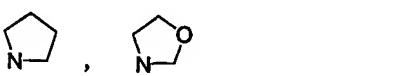
上記式（I）中の「5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基」としては、例えば、



15 からなる群より選択される置換基が挙げられ、中でも、例えば



が好ましく、さらに

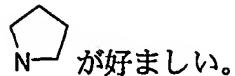


が好ましく、特に

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

17



が好ましい。

上記式（I）中の「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ジヒドロキシメチル基、トリヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「シアノ低級アルキル基」とは、シアノ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基、3-シアノプロピル基、1-シアノ-2-メチルエチル基、1-シアノブチル基、1-シアノ-2-メチルプロピル基、1-シアノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-シアノペンチル基、1-シアノ-2-メチルブチル基、1-シアノヘキシル基、1-シアノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「ハロ低級アルキル基」とは、ハロゲン原子が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、1-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、1-フルオロ-2-メチルエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基、1-クロロブチル基、1-クロロ-2-メチルプロピル基、1-クロロ-2, 2-ジメチルエチル基、1-クロロペンチル基、1-クロロ-2-メチルブチル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

18

1-クロロヘキシル基、1-クロロ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「カルボキシ低級アルキル基」とは、カルボキシ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基、1-カルボキシブチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-カルボキシ-2,2-ジメチルエチル基、1-カルボキシペンチル基、1-カルボキシ-2-メチルブチル基、1-カルボキシヘキシル基、1-カルボキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「カルバモイル低級アルキル基」とは、カルバモイル基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基、1-カルバモイルブチル基、1-カルバモイル-2-メチルプロピル基、1-カルバモイル-2,2-ジメチルエチル基、1-カルバモイルペンチル基、1-カルバモイル-2-メチルブチル基、1-カルバモイルヘキシル基、1-カルバモイル-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「アミノ低級アルキル基」とは、アミノ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばアミノメチル基、1-アミノ基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2,2-ジメチルエチル基、1-アミノペンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-ア

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

19

ミノー-2-メチルペニチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、「低級アルキル基」に上記「低級アルキルアミノ基」が置換した置換基をいい、例えばN-メチルアミノメチル基、N-メチルアミノエチル基、N-メチルアミノプロピル基、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)エチル基、N-エチルアミノメチル基、2, 2-ジメチルエチルアミノメチル基等が挙げられ、中でも、例えばN-メチルアミノメチル基、N-メチルアミノエチル基が好ましい。

上記式（I）中の「ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、「低級アルキル基」に上記「ジ低級アルキルアミノ基」が置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチル基、N, N-ジメチルアミノプロピル基、N, N-ジエチルアミノメチル基、N, N-ジエチルアミノエチル基等が挙げられ、中でも、例えばN, N-ジメチルアミノメチル基、N, N-ジメチルアミノエチルが好ましい。

上記式（I）中の「トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基」とは、「低級アルキル基」に上記「トリ低級アルキルアンモニオ基」が置換した置換基をいい、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリメチルアンモニオエチル基、N, N, N-トリメチルアンモニオプロピル基、N, N, N-トリエチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリエチルアンモニオエチル基等が挙げられ、中でも、例えばN, N, N-トリメチルアンモニオメチル基、N, N, N-トリメチルアンモニオエチルが好ましい。

$A_{r_1}$ は、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、隣接するピラジノン環の5位及び6位と総合環を形成する。中でも、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基及びチエニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環が好ましく、フェニル基、ピリジル基、又はピリミジニル基がさらに好ましく、フェニル基が特に好ましい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

20

Xは、CO、SO、SO<sub>2</sub>又はNCOR（ここで、Rは、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基〔該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示す）を示し、中でも、CO又はSO<sub>2</sub>が好ましく、COがさらに好ましい。

Yは、CH又はNを示し、中でも、Nが好ましい。

Zは、CH、C、N、S又はO（ここで、ZがCを示すとき、Zは、R<sub>2</sub>と一緒にになって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、Zは、R<sub>2</sub>と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、XがCOであって、Y及びZが同時にCHの場合を除く）、好ましくは、N、S、又はOであり、さらに好ましくはN又はSである。

Vは、CH又はNを示し、中でも、CHが好ましい。

W<sub>n</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（ここで、n=0、1、2、3、又は4であり；そして、n>0のとき、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-中の1個若しくは2個の水素原子が同一若しくは異なる低級アルキル基(R<sub>w</sub>)で置換されてもよく；また、n>0のとき、R<sub>w</sub>は、R<sub>1</sub>、Y及びW<sub>n</sub>と一緒に、又は、R<sub>2</sub>、Z及びW<sub>n</sub>と一緒に、或いは、もう1個のR<sub>w</sub>及びW<sub>n</sub>と一緒に、C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル基を形成してもよい）を示し、中でも、n=0のとき、即ち、W<sub>n</sub>が単結合を示すときが好ましい。

R<sub>1</sub>は、水素原子又は低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基を示し、中でも、特に低級アルキル基が好ましい。該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミ

ノ基、低級アルコキシミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群（これは、上記式（I）中の＜置換基群 $\alpha$ ＞と同じであり、以下、R<sub>1</sub>の説明で＜置換基群 $\alpha$ ＞を用いる）より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい。ここで、低級アルキル基が、ハロゲン原子（特に、フッ素原子が好ましい）で置換されるとき、該ハロゲン原子の数は、好ましくは1個ないし5個、さらに好ましくは3個ないし5個、特に好ましくは3個である。

R<sub>1</sub>は、また、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示し、中でも、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルケニル基又はアリール基；或いは、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルケニル基又はアリール基で置換される低級アルキル基が好ましく、特にC<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基又はフェニル基；或いは、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基又はフェニル基で置換される低級アルキル基が好ましい。該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、＜置換基群 $\alpha$ ＞より選択される置換基、並びに／又は、＜置換基群 $\alpha$ ＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1個若しくは2個以上有していてもよい。

R<sub>1</sub>は、また、ピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群（これは、上記式（I）中の＜置換基群 $\beta$ ＞と同じであり、以下、R<sub>1</sub>の説明で＜置換基群 $\beta$ ＞を用いる）より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、中でも、ピロリジニル基、ピリジル基、ピペリジニル基、又はモルホリニル基；或いは、ピロリジニル基、ピリジル基、ピペリジニル基、又はモルホリニル基で置換される低級アルキル基がより好ましい。該芳香族若しくは脂肪族複

素環は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び<置換基群 $\beta$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有してもよい。

また、上記R<sub>1</sub>において、<置換基群 $\alpha$ >は、好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びスルファモイル基であり、

さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。

また、上記R<sub>1</sub>において、<置換基群 $\beta$ >は、好ましくは、ピロリジニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、

さらに好ましくは、ピロリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、

特に好ましくは、ピロリジニル基、ピリジル基、ピペリジニル基、及びモルホリニル基である。

R<sub>2</sub>は、水素原子又は低級アルキル基を示すか；

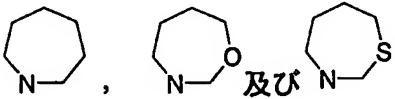
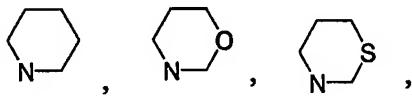
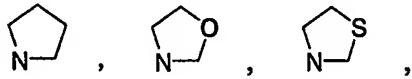
或いは、n = 0 のとき、結合するZ、Y及びR<sub>1</sub>とともに、Y及び／又はZとは

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

23

異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基を形成する

5 (但し、ZがCを示すとき、R<sub>2</sub>は、Zと一緒にになって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、R<sub>2</sub>は、Zと一緒にになって、それぞれS又はOを形成する)。該低級アルキル基は、水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい。

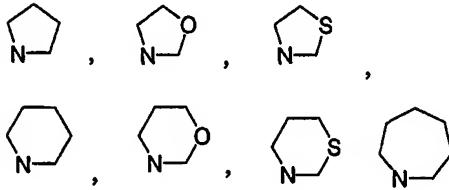
10 上記R<sub>2</sub>において、該飽和脂肪族複素環基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基、低級アルコキシミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群（これは、上記式(I)中の<置換基群α>と同じであり、以下R<sub>2</sub>の説明で<置換基群α>を用いる）より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選択される置換基〔該置換基は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい〕を、1個若しくは2個以上有してもよい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

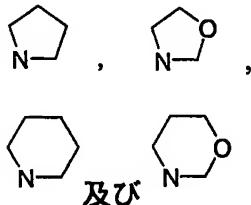
24

また、上記R<sub>2</sub>において、該飽和脂肪族複素環基は、

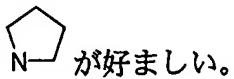


からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基が好ましく、さらに

5



からなる群より選択される5員環ないし6員環の飽和脂肪族複素環基が好ましく、特に



ここで、R<sub>2</sub>は、好ましくは、Zと一緒にになってN、S、又はOを示すか、又は、Zと一緒にになってCOを形成するか、或いは、水素原子であり、さらに好ましくは、Zと一緒にになってN又はSである。

上記R<sub>2</sub>において、<置換基群α>は、好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイニアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びスルファモイル基であり、

さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイニアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びスルファモイル基であり、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

25

ノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。  
5

$R_3$ 及び $R_4$ は、同一又は異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基若しくはアミノ基、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す。該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、  
10 低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル  
15 オキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイ  
ルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミ  
20 ノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群（これは、上記式（I）中の＜置換基群 $\alpha$ ＞及び＜置換基群 $\gamma$ ＞と同じであり、以下 $R_3$ 及び $R_4$ の説明において、  
＜置換基群 $\alpha$ ＞及び＜置換基群 $\gamma$ ＞を用いる）より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい。

25 ここで、 $R_3$ 及び $R_4$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基若しくはアミノ基又は低級アルキル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

また、上記 $R_3$ 及び $R_4$ において、＜置換基群 $\alpha$ ＞は、好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルカノ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

26

イル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカ

5 ルボニルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。

10 さらに、上記R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>において、<置換基群γ>は、好ましくはヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である。

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、同一又は異なっていてもよく、水素原子；水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、

20 トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、及び低級アルコキシイミノ基からなる群（これは、上記式（I）中の<置換基群α>及び<置換基群γ>と同じであり、以下R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>の説明において、<置換基群α>及び<置換基群γ>を用いる）から選択される置換基；

式：Y<sub>1</sub>—W—Y<sub>2</sub>—R<sub>p</sub>（ここで、Y<sub>1</sub>、W、Y<sub>2</sub>、及びR<sub>p</sub>は、後述する）；或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基、

又はピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群（これは、上記式（1）中の＜置換基群β＞と同じであり、以下R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>の説明において、＜置換基群β＞を用いる）より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環を示す。

ここで、上記R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>において、該脂肪族若しくは芳香族環状置換基、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基；C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基；又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有していてもよい。

上記式：Y<sub>1</sub>—W—Y<sub>2</sub>—R<sub>p</sub>において、R<sub>p</sub>は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基を示すか；或いは、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラン基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群（これは、上記式（I）中の＜置換基群δ＞と同じであり、以下R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>の説明において、＜置換基群δ＞を用いる）より選択される芳香族複素環基

又はイミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群（これは、上記式（I）中の＜置換基群ε＞と同じであり、以下R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>の説明において、＜置換基群ε＞

を用いる) より選択される脂肪族複素環基を示す。

ここで、上記  $R_p$  において、該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は該アリール基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、  
5 低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、  
10 アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群(これは、上記式(I)中の<置換基群 $\alpha$ >と同じであり、以下  $R_p$  の説明において、<置換基群 $\alpha$ >を用いる) より選択される同一若しくは異なる置  
15 換基を1個若しくは2個以上有していてもよい。

また、上記  $R_p$  において、<置換基群 $\delta$ >は、好ましくは、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基(以下<置換基群 $\delta_1$ >という)であり、

さらに好ましくは、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基(以下、<置換基群 $\delta_2$ >という)である。

また、上記  $R_p$  において、<置換基群 $\varepsilon$ >は、好ましくは、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及

びテトラヒドロイソキノリニル基（以下、<置換基群 $\varepsilon_1$ >という）であり、

さらに好ましくは、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基（以下、<置換基群 $\varepsilon_2$ >という）である。

5 ここで、R<sub>p</sub>の好適な場合を述べる。即ち、

R<sub>p</sub>は、好ましくは、水素原子；

又は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基；

或いは、<置換基群 $\delta_1$ >から選択される芳香族複素環基又は<置換基群 $\varepsilon_1$ >から選択される脂肪族複素環基であり、

10 さらに好ましくは、水素原子；

又は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基；

或いは、<置換基群 $\delta_2$ >から選択される芳香族複素環基又は<置換基群 $\varepsilon_2$ >から選択される脂肪族複素環基であり、

特に好ましくは、低級アルキル基又はフェニル基である。

15 また、上記式：Y<sub>1</sub>—W—Y<sub>2</sub>—R<sub>p</sub>において、Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、NR<sub>q</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>q</sub>、N(R<sub>q</sub>)SO<sub>2</sub>N  
R<sub>r</sub>、N(R<sub>q</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>q</sub>)、CONR<sub>q</sub>、N(R<sub>q</sub>)CO、N(R<sub>q</sub>)  
CONR<sub>r</sub>、N(R<sub>q</sub>)COO、N(R<sub>q</sub>)CSO、N(R<sub>q</sub>)COS、C(R<sub>q</sub>)  
=CR<sub>r</sub>、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR<sub>q</sub>、OC(S)NR<sub>q</sub>、SC(O)、SC(O)NR<sub>q</sub>又はC(O)O{ここで、R<sub>q</sub>及びR<sub>r</sub>は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す}を示し、

中でも、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、NR<sub>qa</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>qa</sub>、  
N(R<sub>qa</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>qa</sub>)、CONR<sub>qa</sub>、N(R<sub>qa</sub>)CO又はCO(こ  
こで、R<sub>qa</sub>は、水素原子又は低級アルキル基を示す)が好ましく、

25 さらに単結合、酸素原子、又はスルホニル基が好ましく、特に単結合又は酸素原子が好ましい。

また、上記式：Y<sub>1</sub>—W—Y<sub>2</sub>—R<sub>p</sub>において、Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、同一又は異なつ  
ていてもよく、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す。中  
でも、単結合又はメチレン基が好ましい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

30

次に、 $R_5$ 及び $R_6$ の好適な例を述べる。即ち、  
 $R_5$ 及び $R_6$ は、同一又は異なって、水素原子；  
 水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、  
 ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級ア  
 5 ルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、及びジ低級アル  
 キルアミノ基からなる群から選択される置換基；  
 式： $Y_1 - W - Y_2 - R_p$   
 (ここで、  
 $R_p$ は、低級アルキル基又は置換基を有してもよいフェニル基であり、  
 10  $W$ は、単結合、酸素原子又はスルホニル基であり、  
 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基である)；  
 或いは、<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む5員環若しくは  
 6員環である脂肪族複素環が好ましく、  
 特に、水素原子；  
 15 水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、  
 ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低  
 級アルキルカルボニルオキシ基からなる群から選択される置換基；  
 式： $Y_1 - W - Y_2 - R_p$   
 (ここで、  
 $R_p$ は、低級アルキル基又は置換基を有してもよいフェニル基であり、  
 20  $W$ は、単結合又は酸素原子であり、  
 $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又はメチレン基である)；  
 或いは、ピロリジニル基、ピペリジニル基及びピペラジニルから選択される脂肪  
 族複素環が好ましい。  
 25 また、上記 $R_5$ 及び $R_6$ において、<置換基群 $\alpha$ >は、好ましくは、水酸基、ハ  
 ロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、  
 低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルカノ  
 イル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アル  
 キルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイル

アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、  
5 カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。

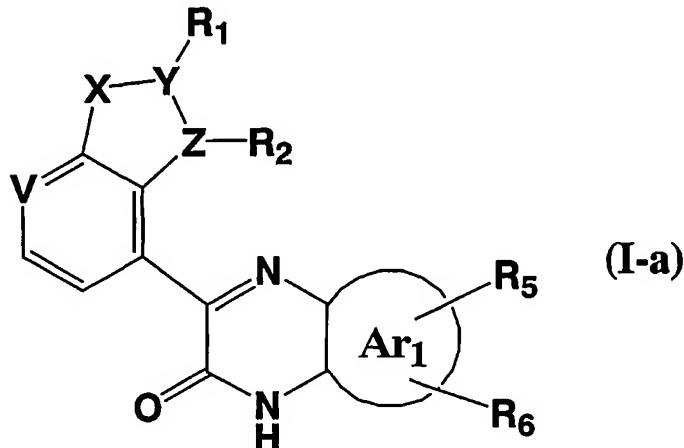
また、上記R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>において、<置換基群β>は、好ましくは、ピロリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリニル基であり、

15 さらに好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基である。

さらに、上記R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>において、<置換基群γ>は、好ましくは、ヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である。

次に、本発明に係る一般式(I)の化合物(この医薬上許容される塩若しくは  
20 エステルを含む)のうち、好適な化合物としては、

(1) 該ピラジノン誘導体が、式(I-a)：



(式中、  $A r_1$ 、 X、 Y、 Z、 V、  $R_1$ 、  $R_2$ 、  $R_5$  及び  $R_6$ 、 並びに <置換基群  $\alpha$ >、 <置換基群  $\beta$ >、 <置換基群  $\gamma$ >、 <置換基群  $\delta$ > 及び <置換基群  $\varepsilon$ > は、 前記の意味を有する) で表される、 上記式 (I) の化合物、

(2) <置換基群  $\alpha$ >が、 水酸基、 ハロゲン原子、 ニトロ基、 カルボキシル基、 5 低級アルコキシ基、 低級アルコキカルボニル基、 及び低級アルキルカルボニルオキシ基であり、

<置換基群  $\beta$ >が、 ピロリジニル基、 ピリジル基、 ピリミジニル基、 ピペリジニル基、 ピペラジニル基、 及びモルホリニル基であり、 かつ、

<置換基群  $\gamma$ >が、 ヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である、 10 上記 (1) の化合物、

(3)  $A r_1$  が、 フェニル基、 ピリジル基、 又はピリミジニル基であり、

$R_5$  及び  $R_6$  が、 同一又は異なって、 水素原子；

<置換基群  $\alpha$ >及び<置換基群  $\gamma$ >から選択される置換基；

式：  $Y_1 - W - Y_2 - R_p$  (ここで、  $R_p$  は、 低級アルキル基又はフェニル基 {該フェニル基は、 <置換基群  $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有してもよい} であり、 W は、 単結合、 酸素原子、 又はスルホニル基であり、  $Y_1$  及び  $Y_2$  は、 同一又は異なって、 単結合又は低級アルキレン基である)；

又は、 <置換基群  $\beta$ >より選択される N を少なくとも 1 個含む 5 員環若しくは 6 員環の脂肪族複素環 (該脂肪族複素環は、 低級アルキル基；  $C_5 - C_6$  シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換される低級アルキル基； 又は  $C_5 - C_6$  シクロアルキル基を有していてもよい) である、 上記 (2) の化合物、

(4) X が、 CO であり、 かつ、 Y が、 N である、 上記 (3) の化合物、

(5)  $R_1$  が、 低級アルキル基 (該低級アルキル基は、 <置換基群  $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有していてもよい) であるか；

或いは、  $C_5 - C_6$  シクロアルキル基、  $C_5 - C_6$  シクロアルケニル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基 (該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、 <置換基群  $\alpha$ >より選択される置換基、 並びに / 又は、 <

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

33

置換基群 $\alpha$ より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか;或いは、<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは

5 脂肪族複素環(該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに/又は、フェニル基及び<置換基群 $\beta$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基である、上記(4)の化合物、

10 (6) Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、CHである、上記(5)の化合物、  
(7) Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、Nである、上記(5)の化合物、  
(8) Zが、CHであり、Vが、CHであり、かつ、R<sub>2</sub>が、水素原子である、

15 上記(5)の化合物、  
(9) Zが、R<sub>2</sub>と一緒にになってCOを形成し、かつ、Vが、CHである、上記(5)の化合物、  
(10) Ar<sub>1</sub>が、フェニル基又はピリジル基であり;  
Xが、COであり; Yが、Nであり; Zが、N又はSであり; Vが、

20 CHであり;  
R<sub>1</sub>が、低級アルキル基(該低級アルキル基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい)であるか;  
或いは、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪

25 族若しくは芳香族環状置換基(該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに/又は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか;

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

34

或いは、<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに／又は、フェニル基及び<置換基群 $\beta$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、  
5 1個若しくは2個以上有してもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基であり；かつ、

$R_5$ 及び $R_6$ が、同一又は異なって、水素原子；  
<置換基群 $\alpha$ >及び<置換基群 $\gamma$ >から選択される置換基；  
式： $Y_1 - W - Y_2 - R_p$

10 (ここで、

$R_p$ は、低級アルキル基又はフェニル基{該フェニル基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい}であり、

Wは、単結合又は酸素原子であり、  
15  $Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基である）；  
又は<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環（該脂肪族複素環は、低級アルキル基； $C_5-C_6$ シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換された低級アルキル基；又は $C_5-C_6$ シクロアルキル基を有してもよい）である、上記（1）の化合物、

20 (11) <置換基群 $\alpha$ >が、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、  
25 <置換基群 $\beta$ >が、ピロリル基、ピロリジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

35

ニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、かつ、

<置換基群γ>が、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基である、上記(10)の

5 化合物、

(12) 該ピラジノン誘導体が、

9-(3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1,2,3-

9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,1-a]イソインドール-5-オン、

9-(3-オキソ-6,7-ジメチル-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イ

10 ル)-1,2,3,9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,1-a]イソインドール-5-オン、

3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインド

ール-4-イル)-7-メチルキノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイ

15 ソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ

-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒド

ロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オ

20 ン、

7-(1-ベンジルピロリシン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-

オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-

2(1H)-オン、

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイ

25 ソチアゾール-7-イル)ピリド[2,3-b]ピラジン-2(1H)-オン、

5-ヒドロキシ-3-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-オキソ

-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-

-2(1H)-オン、

5-ヒドロキシ-3-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-

WO 02/02550

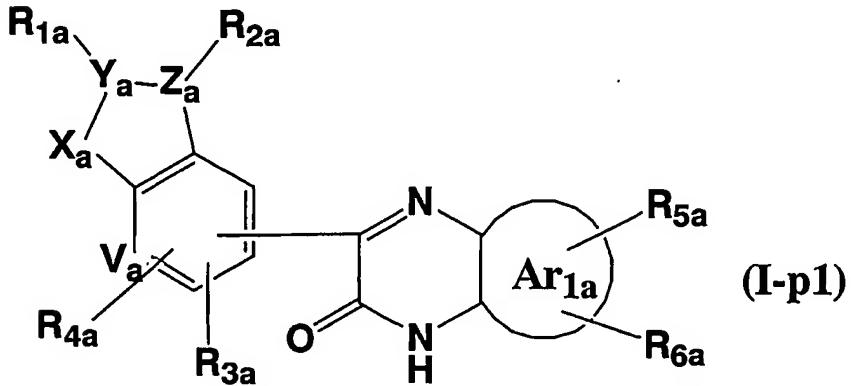
PCT/JP01/05545

36

2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、  
 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド [3, 4-b] ピラジン-3-(4H)-オン、  
 5 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-(4H)-オン、  
 7-(ピロリジン-3-イル)-3-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]  
 キノキサリン-2 (1H) -オン、  
 10 3-[3-オキソ-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、  
 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロイソチアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、又は  
 15 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-7-イル)-5-ヒドロキシキノキサリン-2 (1H) -オンである、上記(1)の化合物、等が挙げられる。

一般式(I)の化合物の中で、

好適な化合物の一例は、一般式(I-p1)：



20

[式中、Ar<sub>1a</sub>は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピロリル基、ピラゾリル基及びチエニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、X<sub>a</sub>は、CO又はSO<sub>2</sub>を

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

37

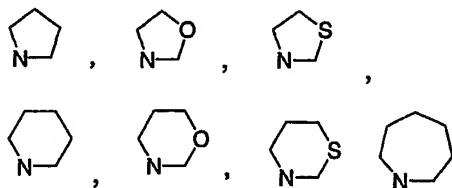
示し、 $Y_a$ は、Nを示し、 $Z_a$ は、CH、N、S又はO（但し、 $Z_a$ がCHでないとき、 $Z_a$ は $R_{2a}$ と一緒にになってN、S又はOを形成する）を示し、 $V_a$ は、CH又はNを示し、 $R_{1a}$ は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい低級アルキル基又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい低級アルキル基を1～3個有してもよい、 $C_3-C_8$ シクロアルキル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基若しくは該環状置換基で置換される低級アルキル基或いはピロリジニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である脂肪族複素環若しくは該複素環で置換される低級アルキル基を示し、 $R_{2a}$ は、水素原子、又は水酸基、シアノ基及び低級アルコシキ基からなる群より選択される置換基1～2個を有してもよい低級アルキル基若しくは結合する $Z_a$ 、 $Y_a$ 及び $R_{1a}$ とともに、 $Y_a$ 及び／若しくは $Z_a$ とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよく、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい、低級アルキル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

38

アリール基及びアラルキル基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい、



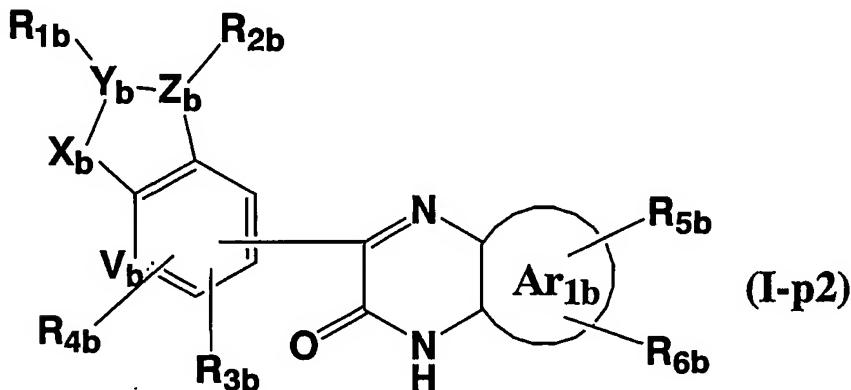
からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基を形成し、

5 R<sub>3a</sub>及びR<sub>4a</sub>は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基若しくはアミノ基又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基を1～2個有

10 してもよい低級アルキル基を示し、R<sub>5a</sub>及びR<sub>6a</sub>は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は式：Y<sub>1a</sub>—W<sub>a</sub>—Y<sub>2a</sub>—R<sub>p a</sub> {ここで、R<sub>p a</sub>は、水素原子又は水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～4個有してもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基或いはイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基又はピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基を示し、W<sub>a</sub>は、単結

合、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、 $\text{NR}_{\text{q a}}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{\text{q a}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{q a}})\text{S}$   
 $\text{O}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_{\text{q a}})$ 、 $\text{CONR}_{\text{q a}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{q a}})\text{CO}$ 又は $\text{CO}$ （ここにおいて、  
 $\text{R}_{\text{q a}}$ は、水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 $\text{Y}_{1\text{a}}$ 及び $\text{Y}_{2\text{a}}$ は、それぞ  
れ $\text{Y}_1$ 及び $\text{Y}_2$ と同義である}を示す（但し、 $\text{X}_{\text{a}}$ が $\text{CO}$ であって、 $\text{Y}_{\text{a}}$ 及び $\text{Z}_{\text{a}}$ が  
5 同時に $\text{CH}$ の場合を除く）]で表される化合物である。

上記式(I-p1)の化合物よりもさらに好適な化合物は、一般式(I-p2)：



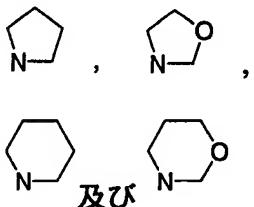
[式中、 $\text{Ar}_{1\text{b}}$ は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環するアリール基  
10 を示し、 $\text{X}_{\text{b}}$ は、 $\text{CO}$ 又は $\text{SO}_2$ を示し、 $\text{Y}_{\text{b}}$ は、 $\text{N}$ を示し、 $\text{Z}_{\text{b}}$ は、 $\text{CH}$ 、 $\text{N}$ 、 $\text{S}$   
又は $\text{O}$ （但し、 $\text{Z}_{\text{b}}$ が $\text{CH}$ でないとき、 $\text{Z}_{\text{b}}$ は $\text{R}_{2\text{b}}$ と一緒にになって、 $\text{N}$ 、 $\text{S}$ 又は $\text{O}$   
15 を形成する）を示し、 $\text{V}_{\text{b}}$ は、 $\text{CH}$ を示し、 $\text{R}_{1\text{b}}$ は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい低級アルキル基又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい低級アルキル基を1～3個有してもよい $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル基若しくは該 $\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル基で置換される低級アルキル基或いはピロリジニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

40

ラジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である脂肪族複素環若しくは該複素環で置換される低級アルキル基を示し、R<sub>2b</sub>は、水素原子、又は水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基1～2個を有してもよい低  
5 級アルキル基若しくは結合するZ<sub>b</sub>、Y<sub>b</sub>及びR<sub>1b</sub>とともに、Y<sub>b</sub>及び／若しくはZ<sub>b</sub>とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよく、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、  
10 低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい低級アルキル基を1～3個有してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし6員環の飽和脂肪族複素環基を形成し、  
15 R<sub>3b</sub>及びR<sub>4b</sub>は、同一又は異なって、水素原子若しくはハロゲン原子又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基を1～2個有してもよい低級アルキル基を示し、R<sub>5b</sub>及び  
20 R<sub>6b</sub>は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は式：Y<sub>1b</sub>—W<sub>b</sub>—Y<sub>2b</sub>—R<sub>p b</sub> {ここで、R<sub>p b</sub>は、水素原子又は水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロ  
25 イルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～4個有してもよい、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

41

低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基或いはイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基又はピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基を示し、 $W_b$ は、単結合、酸素原子、スルホニル基、 $N R_{a,b}$ 、 $S O_2 N R_{a,b}$ 、 $N (R_{a,b}) SO_2$ 、 $CH (OR_{a,b})$ 、 $CONR_{a,b}$ 、 $N (R_{a,b}) CO$

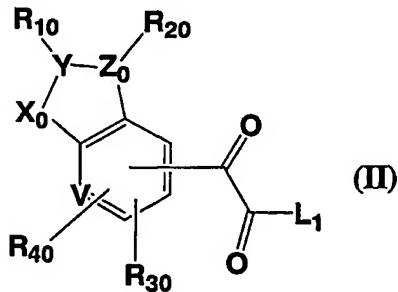
10 又は $CO$ （ここにおいて、 $R_{a,b}$ は、水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 $Y_{1b}$ 及び $Y_{2b}$ は、それぞれ $Y_1$ 及び $Y_2$ と同義である}を示す（但し、 $X_b$ が $CO$ であって、 $Y_b$ 及び $Z_b$ が同時に $CH$ の場合を除く）]で表される化合物である。

次に、本発明に係る一般式（I）の化合物の製造方法について説明する。

一般式（I）の化合物は、以下の製造法A、製造法B又は製造法Cにより製造することができる。

#### 製造法A

一般式（II）：



[式中、

20  $X_0$ は、 $CO$ 、 $SO$ 、 $SO_2$ 又は $NCOR_0$ （ここで、 $R_0$ は、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基〔該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシリル基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

42

を示す) を示し、

Yは、CH又はNを示し、

Z<sub>0</sub>は、CH、C、N、S又はO(ここで、Z<sub>0</sub>がCを示すとき、Z<sub>0</sub>は、R<sub>2</sub>と一緒になって、COを形成し；また、Z<sub>0</sub>がS又はOを示すとき、Z<sub>0</sub>は、5 R<sub>20</sub>と一緒になって、それぞれS又はOを形成する)を示し(但し、X<sub>0</sub>がCOであって、Y及びZ<sub>0</sub>が同時にCHの場合を除く)、

Vは、CH又はNを示し、

L<sub>1</sub>は脱離基(例えば、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基など)を示し、

10 R<sub>10</sub>は、水素原子を示すか；

或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基(該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい)を示すか；

15 或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基(該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される置換基、並びに／又は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換20 基を、1個若しくは2個以上有してもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、<置換基群β>より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環(該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び<置換基群β>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有してもよい)、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、

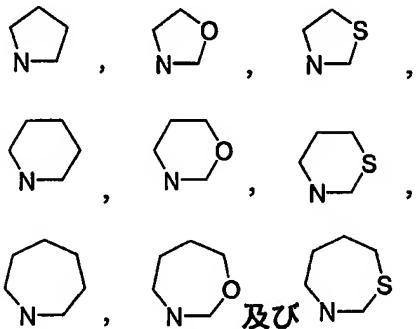
R<sub>20</sub>は、水素原子又は低級アルキル基(該低級アルキル基は、保護されていて

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

43

もよい水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい)を示すか;  
 或いは、 $n = 0$ のとき、結合する $Z_0$ 、Y及び $R_{10}$ とともに、Y及び/又は $Z_0$ とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基(該飽和脂肪族複素環基は、<置換基群 $\alpha_0$ >より選択される置換基、並びに/又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、及びアラルキル基からなる群より選択される置換基(該置換基は、<置換基群 $\alpha_0$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい)を、1個若しくは2個以上を有していても良い)を形成し(但し、 $Z_0$ がCを示すとき、 $Z_0$ は、 $R_{20}$ と一緒にになって、COを形成し; また、 $Z_0$ がS又はOを示すとき、 $Z_0$ は、 $R_{20}$ と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する)、

$R_{30}$ 及び $R_{40}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよい水酸基、若しくは保護されてもよいアミノ酸、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基(該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい)を示し、

ここで、<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >は、下記の通りであり、<置換基群 $\beta$ >は、上記式(I)と同義である。

<置換基群 $\alpha_0$ >

保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

44

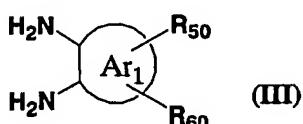
低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基

10 <置換基群 $\gamma_0$ >

保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基

15 ] で表される化合物と、

一般式 (III) :



[式中、

20 Ar<sub>1</sub>は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、

R<sub>50</sub>及びR<sub>60</sub>は、同一又は異なって、水素原子；

<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >より選択される置換基；

25 式: Y<sub>1</sub>-W-Y<sub>2</sub>-R<sub>p0</sub>

(ここで、

R<sub>p0</sub>は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキ

ル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基〔該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は該アリール基は、<置換基群 $\alpha_0$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示すか；或いは、<置換基群 $\delta$ >より選択される芳香族複素環基又は<置換基群 $\varepsilon$ >より選択される脂肪族複素環基を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N R<sub>q0</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>q0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>r0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>q0</sub>)、CONR<sub>q0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)CO、N(R<sub>q0</sub>)CONR<sub>r0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)COO、  
10 N(R<sub>q0</sub>)CSO、N(R<sub>q0</sub>)COS、C(R<sub>q0</sub>)=CR<sub>r0</sub>、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR<sub>q0</sub>、OC(S)NR<sub>q0</sub>、SC(O)、SC(O)NR<sub>q0</sub>又はC(O)O〔ここで、R<sub>q0</sub>及びR<sub>r0</sub>は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す〕示し、

Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低  
15 級アルキレン基を示す）；

或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有していてもよ  
20 い）、

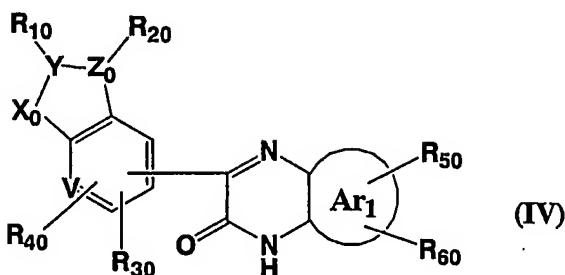
又は<置換基群 $\beta$ >より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有していてもよ  
25 い）を示し、

ここで、<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する]で表される化合物とを反応させ、一般式（IV）：

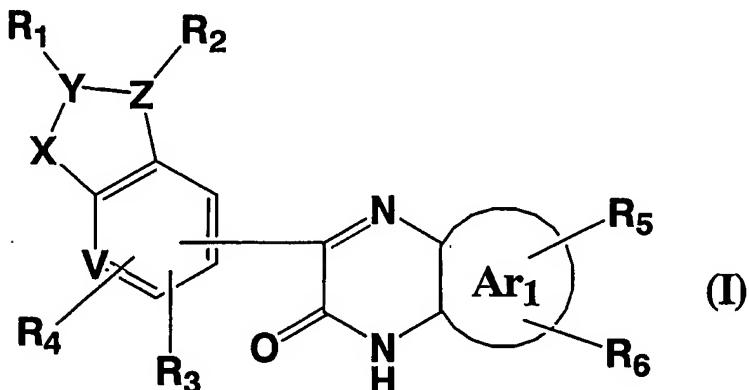
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

46



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{X}_0$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}_0$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{20}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 及び $\text{R}_{60}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、適宜、上記式(I  
5 V)の化合物中の保護基を除去することにより、一般式(I)：



[式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、及び $\text{R}_6$ 並びに、<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >、及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、上記式(I)と同義である]で表される化合物を製造することができる。

上記式(II)の化合物と上記式(III)の化合物との反応は、上記式(I  
I)の化合物1モルに対して、上記式(III)の化合物を1~2モル、好ましくは1~1.2モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、  
15 例えばエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、又はこれらの混合溶媒中で、好ましくは、ジオキサン、トルエン、又はエタノール中で、さらに好ましくは、トルエン又はエタノール中で、行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20~120℃、さ

らに好ましくは120℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは12～16時間、さらに好ましくは15時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

なお、上記式（I I）の化合物及び上記式（I I I）の化合物において、例え  
5 ば水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基又は当該官能基を含む置換基（例  
えばヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキ  
ル基等）が存在する場合、当該水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ  
低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等の置換基  
を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基で保護  
10 した後に反応を行うことが好ましい。反応終了後に得られた上記式（I V）の化  
合物中の当該保護基を適宜除去することにより、上記式（I）の化合物を製造す  
ることができる。

水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-  
15 tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチ  
ル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えば2-  
（トリメチルシリル）エトキシメチル基等の低級アルキルシリル低級アルコキシ  
基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基；例えばホル  
ミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチルジメチル  
シリル基、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基、アセチル基等が好まし  
20 い。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-  
メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基等のアラルキル基；例えば  
ホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばエトキシカルボニル基、tert-  
25 ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-（トリメチ  
ルシリル）エトキシメチル基等の低級アルキルシリル低級アルコキシメチル基；  
例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等  
のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、特にp-ニトロベンジル基、tert-  
e r t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、3, 4-ジメト  
キシベンジル基、2-（トリメチルシリル）エトキシメチル基等が好ましい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

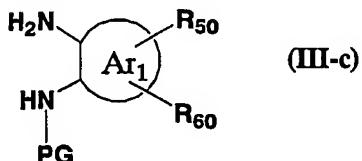
48

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、ベンジル基等が好ましい。

保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法  
 5 [プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム炭素触媒  
 10 やラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

なお、上記式 (II) の化合物と上記式 (III) の化合物との反応において、  
 Ar<sub>1</sub>上の置換基R<sub>50</sub>及びR<sub>60</sub>の置換位置により、位置異性体混合物として上記式 (IV) の化合物が生成する場合は、定法に従って異性体を分離後、必要に応じ脱保護を行うことにより、所望の(立体)構造を有する上記式 (I) の化合物  
 15 を得ることができる。或いは、得られた異性体混合物を脱保護後、定法に従って異性体を分離して、所望の(立体)構造を有する一般式 (I) の化合物を得ることができる。

上記式 (II) の化合物から上記式 (IV) の化合物を、单一化合物として位置選択的に製造するためには、上記式 (III) の化合物の代わりに、1, 2-ジアミノ基の一方を保護した所望の(立体)構造を取ることができる一般式 (I I - c) :



(式中、PGは、アミノ基の保護基を示し、Ar<sub>1</sub>、R<sub>50</sub>及びR<sub>60</sub>、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を用いることが好ましい。

以下、上記式 (III-c) の化合物においてAr<sub>1</sub>がアリール基(具体的にはフェニル基)である場合を代表例として、上記式 (I) の化合物の位置選択的

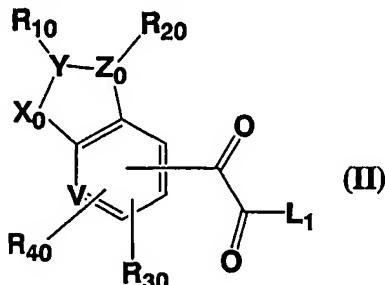
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

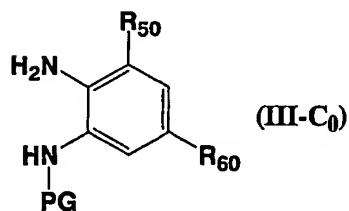
49

な製造法について、説明する。

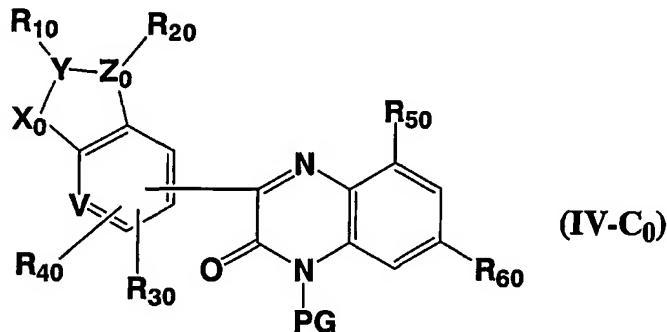
即ち、一般式 (II) :



(式中、 $X_0$ 、 $Y$ 、 $Z_0$ 、 $V$ 、 $L_1$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 及び $R_{40}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、及び<置換基群 $\gamma_0$ >は、前記の意味を有する) で表される化合物と一般式 (III - C<sub>0</sub>) :



(式中、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $PG$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する) で表される化合物とを反応させ、一般式 (IV - C<sub>0</sub>) :

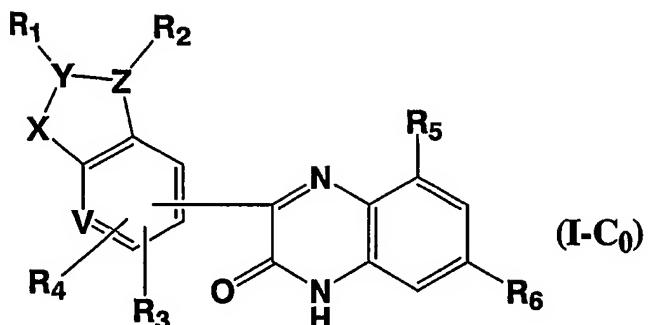


(式中、 $X_0$ 、 $Y$ 、 $Z_0$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $PG$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する) で表される化合物を位置選択的に得て、適宜、上記式 (IV - C<sub>0</sub>) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I - C<sub>0</sub>) :

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

50



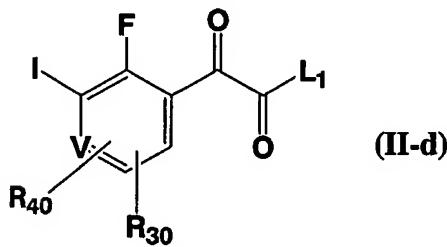
(式中、X、Y、Z、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

5

### 製造法B

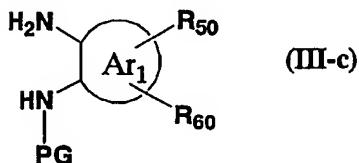
本製造法は、母核であるピラジノン環を形成した後に、種々の官能基を適宜導入して目的化合物を製造する方法である。

一般式 (II - d) :



10

(式中、V、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>及びL<sub>1</sub>、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>及び<置換基群γ<sub>0</sub>>は、前記の意味を有する)で表される化合物と、一般式 (III - c) :



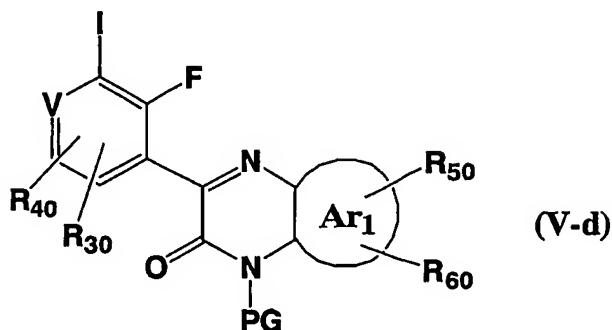
15

(式中、Ar<sub>1</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物とを反応させ、一般式 (V - d) :

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

51



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

5 ここで、上記式(I I - d)の化合物と上記式(I I I - c)の化合物との反応は、上記式(I I - d)の化合物1モルに対して、上記式(I I I - c)の化合物を1~2モル、好ましくは1~1.2モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えばエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、又はこれらの混合溶媒中で、好ましくは、ジオキサン、トルエン、エタノール中で、さらに好ましくは、トルエン、エタノール中で、行うことができる。

10 15

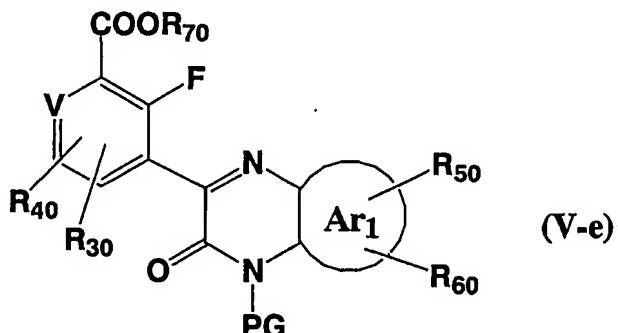
この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20~120℃、さらには120℃である。また、反応は、通常、1~24時間、好ましくは12~16時間、さらに好ましくは15時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

20 次に、こうして得られた上記式(V - d)の化合物を、パラジウム触媒下、ジメチルホルムアミドーアルコール混合溶媒中、一酸化炭素と反応させ、アルコキカルボニル化を行い、一般式(V - e)：

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

52



(式中、 $R_{70}$ は、低級アルキル基を示し、 $Ar_1$ 、 $V$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及びPG、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(V-d)の化合物のアルコキシカルボニル化反応は、パラジウム触媒下、通常、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類に、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、好ましくは、ジメチルホルムアミド-メタノール中で行うことができる。

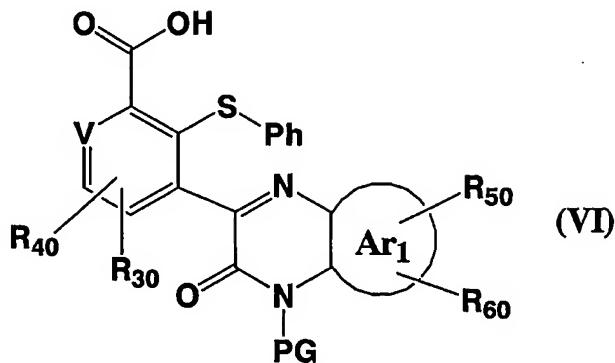
この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは40～120℃、さらに好ましくは60℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは5～12時間、さらに好ましくは、10時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

以下、一般式(I)の化合物のピラジノン骨格に結合するベンゾ及びピリド縮合複素環基について、代表例毎に、具体的な製造ルートを説明する。

#### 製造法B-1

上記式(V-e)の化合物を用いれば、一般式(I)においてX=CO、Y=N、Z=Sの場合には、以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式(V-e)の化合物とベンジルチオールとを反応させて、スルフィド誘導体を得て、次に、このスルフィド誘導体中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(VI)：

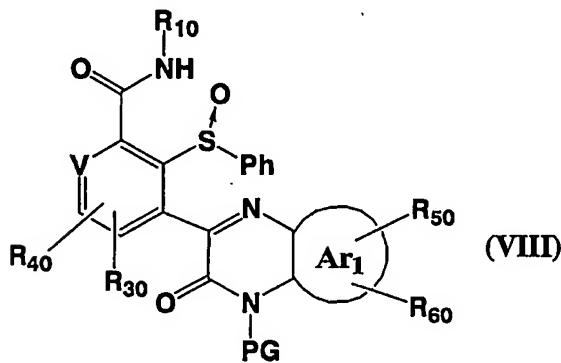


(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

5 次に、上記式(VI)の化合物と一般式(VIII)：



(式中、 $\text{R}_{10}$ は、前記の意味を有する)で表されるアミン類との縮合後、得られた化合物を酸化反応に付して、一般式(VIII)：



10 (式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(V-e)の化合物とベンジルチオールとの反応は、上記式(V-e)の化合物1モルに対して、塩基の存在下、チオール及び塩基を各々1~2モル、好ましくは1~1.2モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えばジメチルホルムアミド等のアミド類又はこれらの混合溶媒

中で、好ましくは、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド中で行うことができる。上記塩基としては、*t*-ブロキシカリウム、リチウムヘキサメチレンジシラジド等が用いられる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択され  
5 るが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20～100℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは2～10時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

また、上記式(VI)のカルボン酸誘導体と上記式(III)のアミン類との  
10 締合反応は、上記式(VI)の化合物1モルに対して、上記式(III)の化合物及び締合剤を各々1～2モル、好ましくは1～1.2モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばジメチルホルムアミド等のアミド類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒又はこれらの混合溶媒中で、好ましくは、テトロヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム中で行うことができる。上記締合剤としては、  
15 DCC, EDC I, DMC, DPPA等が用いられる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択され  
るが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0～40℃、さらに  
好ましくは室温である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは1～1  
2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

20 また、上記式(VI)の化合物と上記式(III)の化合物との締合反応に続  
く、得られた化合物中のスルフィドの酸化反応は、該スルフィド1モルに対して、過酸化物、例えばmCPBAなどの酸化剤を1～2モル、好ましくは1～1.2  
モル用いて行われる。反応は、通常、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒中で行うことができる。

25 この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択され  
るが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは0℃～室温である。  
また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは2～12時間完結するが、反応  
時間は適宜増減することができる。

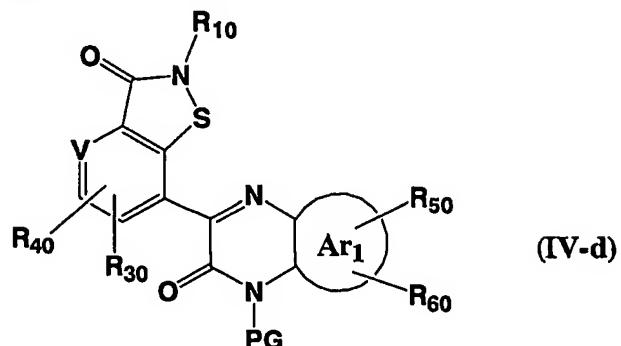
次に、上記式(III)の化合物を酸性条件で分子内環化反応に付して、一

WO 02/02550

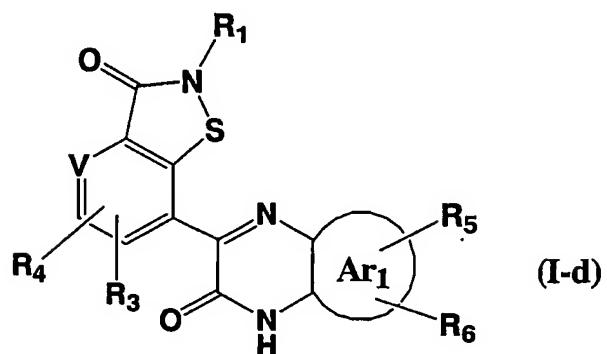
PCT/JP01/05545

55

般式 (IV-d) :



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式 (IV-d) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I-d) :



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $X = \text{CO}$ であり、 $Y = \text{N}$ であり、かつ、 $Z = \text{S}$ である一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式 (VIII) の化合物の分子内環化反応は、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中、無水トリクロロ酢酸 1~2 モル、好ましくは 1.2 モルを作用させて行うことができる。反応時間は、5 分から 2 時間、好ましくは 30 分である。反応温度は、-78°C~室温で行うことができる。

## 製造法 B-2 a

また、上記式 (V-e) の化合物を用いれば、一般式 (I) において  $X = \text{CO}$ 、

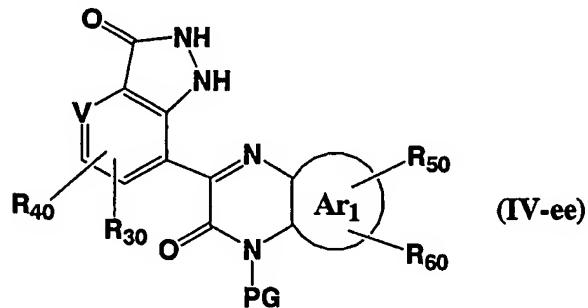
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

56

$Y=N$ 、 $Z=N$ の場合には以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式 (V-e) の化合物にヒドラジンを作用させ安息香酸エステルとの反応によりベンゾヒドラジドとし、単離することなくそれに続く分子内環化反応をワンポット (one-pot) で行い、一般式 (IV-ee) :



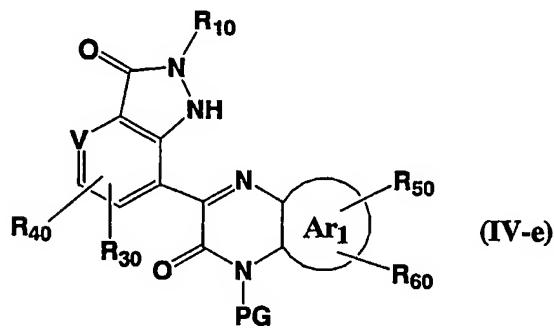
5

(式中、 $Ar_1$ 、 $V$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $PG$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する) で表される化合物を得て、

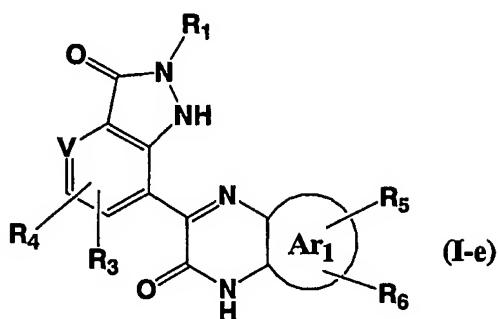
次に、上記式 (IV-ee) の化合物と一般式 (IX) :



(式中、 $R_{10}$ は、前記の意味を有し、 $X$ は $B_r$ 又は $I$ を意味する) で表されるハロゲン化アルキル誘導体とを反応させて、一般式 (IV-e) :



(式中、 $Ar_1$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $PG$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する) で表される化合物を得て、適宜、上記式 (IV-e) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I-e) :



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\epsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $\text{X}=\text{CO}$ であり、 $\text{Y}=\text{N}$ であり、かつ、

5  $\text{Z}=\text{N}$  (ここで、 $\text{R}_2=\text{H}$ ) である一般式 (I) で表される化合物を製造するこ  
とができる。

ここで、上記式 (V-e) の化合物とヒドラジンとの反応は、上記式 (V-e) の化合物 1 モルに対して、ヒドラジン 1 水和物を 1 モル～過剰量、好ましくは 1.  
10 2～3 モル用いて行われる。反応は、通常、例えばメタノール、エタノール、イ  
ソプロピルアルコール等のアルコール類中で行うことができる。

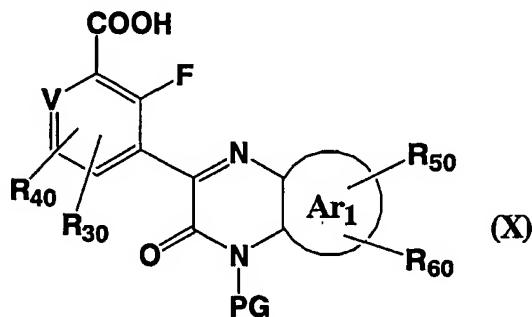
この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択され  
るが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20～150℃、さ  
らに好ましくは 120℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましく  
は 12～16時間、さらに好ましくは 15 時間で完結するが、反応時間は適宜増  
減することができる。

また、上記式 (IV-e e) の化合物と上記式 (IX) の化合物との反応は、  
上記式 (IV-e e) の化合物 1 モルに対して、上記式 (IX) の化合物を 1 モ  
ル～過剰量、好ましくは 1. 2～3 モル用いて行われる。反応は、通常、例えば  
メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類中で行うこ  
とができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択され  
るが、通常、80～150℃、好ましくは 120℃である。また、反応は、通常、  
1～24時間、好ましくは 1～5 時間、さらに好ましくは、2 時間で完結するが、  
反応時間は適宜増減することができる。

## 製造法B-2 b

また、上記式(I-e)の化合物は、別法として以下のようにして、製造することもできる。即ち、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを定法により加水分解して、一般式(X)：



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、V、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 、及びPG、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\epsilon$ >は、前記の意味を有する)で表されるカルボン酸誘導体を得て、

10 次に、上記式(X)の化合物と、一般式(XXIII)：



(式中、 $\text{R}_{10}$ は、前記の意味を有し、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニル基を示す)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体と、縮合剤存在下で縮合させて、アミド化合物を得ることができる。

15 次に、得られたアミド化合物を酸処理することによりBoc保護基を除去し、さらにジメチルホルムアミド等有機溶媒中で加熱することにより分子内環化反応に付し、上記式(IV-e)の化合物を得て、適宜、上記式(IV-e)の化合物中の保護基を除去し、上記式(I-e)の化合物、即ち、 $\text{X}=\text{CO}$ であり、 $\text{Y}=\text{N}$ であり、かつ、 $\text{Z}=\text{N}$ (ここで、 $\text{R}_2=\text{H}$ )である一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(X)で表されるカルボン酸誘導体と上記式(XXIII)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体との縮合反応は、製造法B-1に示した方法と同様にして行うことができる。Boc基の除去は、定法に従い、塩酸-メタノール、塩酸-ジオキサン等の酸と処理することで行うことができる。また、そ

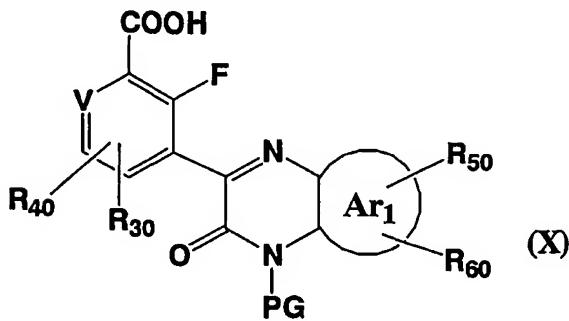
れに続く分子内環化反応は、通常、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒中で行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、100～150℃、好ましくは120℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは1～5時間、さらに好ましくは、2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。。

### 製造法B-3

また、上記式(V-e)の化合物を用いれば、一般式(I)においてX=CO、Y=N、Z=Oの場合には、以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(X)：



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)の化合物を得て、

次に、上記式(X)の化合物と一般式(XI)：

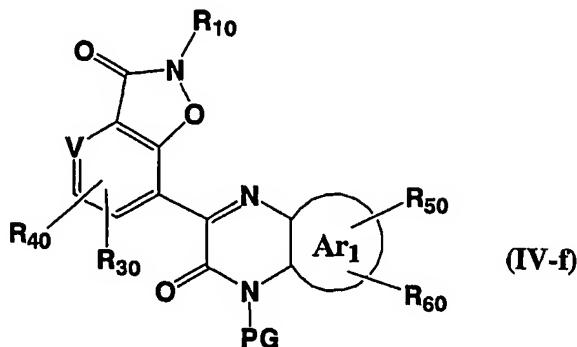


(式中、R<sub>10</sub>及びPGは、前記の意味を有する)で表されるオキシム誘導体との縮合後、得られた化合物中の保護基PGを脱離し、さらに分子内閉環反応に付して、一般式(IV-f)：

WO 02/02550

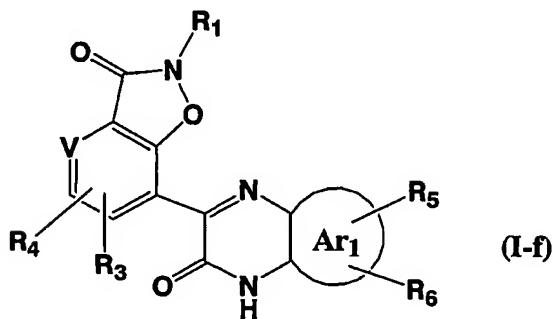
PCT/JP01/05545

60



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、イソキサゾリノン誘導体とし、適

5 宜、上記式 (IV-f) の化合物中の保護基を除去して、一般式 (I-f) :



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $X = \text{CO}$ であり、 $Y = \text{N}$ であり、かつ、

10  $Z = \text{O}$ である一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記縮合反応は製造法B-1と同様にして、また保護基を除去した後の分子内環化反応は製造法B-2bと同様にして行うことができる。

#### 製造法B-4

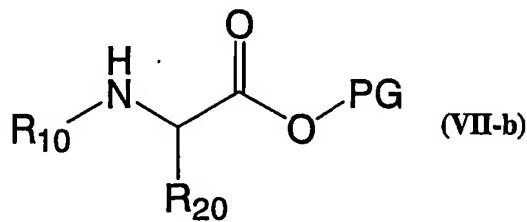
15 また、上記式 (X) の化合物を用いれば、一般式 (I) において $X = \text{CO}$ 、 $Y = \text{N}$ 、 $Z = \text{CH}$ の場合には、以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式 (X) の化合物と一般式 (VII-b) :

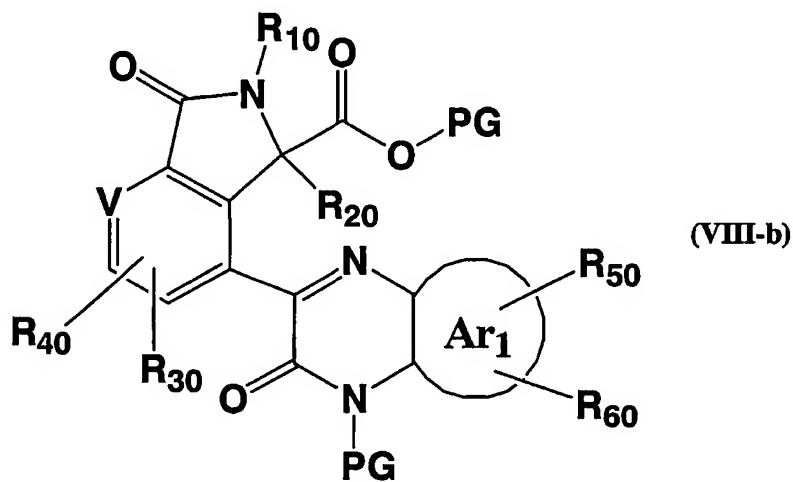
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

61



(式中、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>及びPGは、前記の意味を有する)で表されるα-アミノ酸誘導体との縮合後、得られた化合物を塩基性条件下分子内環化反応に付し、一般式(VIII-I-b)：



5

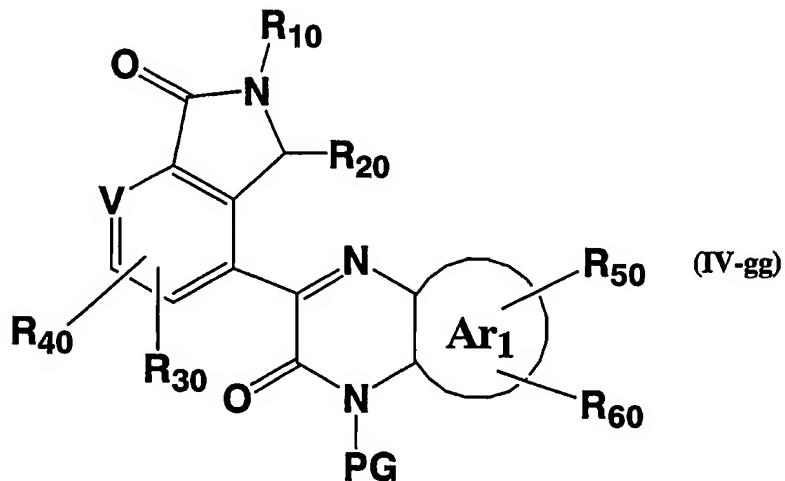
(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

次に、上記式(VIII-I-b)の化合物中のピロリジノン環上のカルボン酸保護基PGを定法により酸又は塩基性条件下で脱保護し、得られた化合物中のカルボン酸を脱炭酸させて除去することにより、一般式(IV-gg)：

WO 02/02550

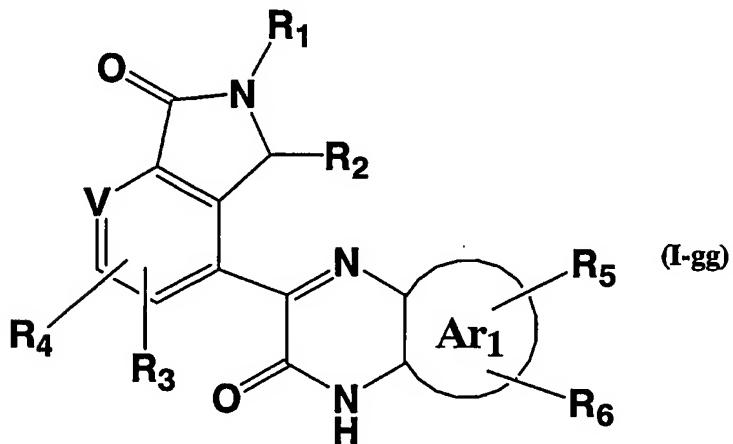
PCT/JP01/05545

62



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式(I

5 V-gg)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I-gg)：



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、X=COであり、Y=Nであり、

10 かつ、Z=CHである一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

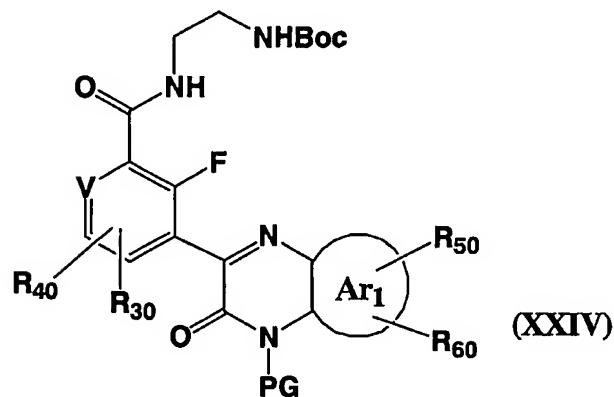
ここで、上記式(X)の化合物と上記式(VII-b)の化合物との縮合反応は、製造法B-1に記載の方法と同様にして行うことができる。それに続く分子内環化反応は、上記反応で得られたアミド誘導体にリチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の塩基を1モル～10モル、好ましくは2～5モル作用させて行

うことができる。反応は、通常、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類中で行うことができる。反応温度は、-78℃～室温で行うことが好ましい。反応は、通常、5分～3時間、好ましくは30分～2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

5

### 製造法B-5

製造法B-2bで得られる上記式(X)で表されるカルボン酸誘導体を、N-Bocアミノエチルアミンと縮合し、一般式(XXIV)：



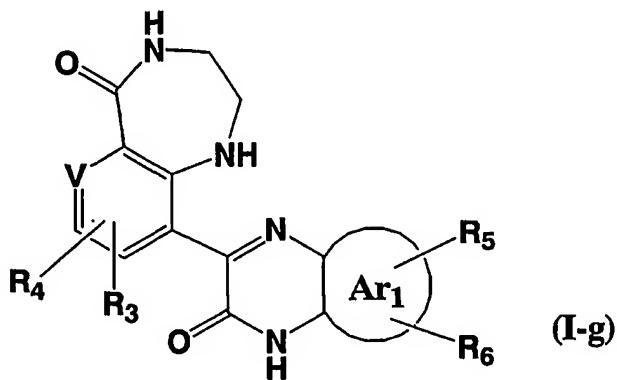
10 (式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>、PG、及びBoc、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表されるアミド誘導体を製造することができる。

15 次に、上記式(XXIV)の化合物を塩酸-メタノール等で酸処理してBoc基を除去し、得られた化合物をジメチルホルムアミド等の溶媒中で加熱することにより分子内閉環反応に付し、1,4-ベンゾジアゼビノン誘導体を得て、適宜保護基を除去して、式(I-g)：

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

64

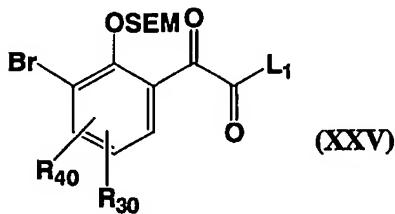


(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

5

### 製造法C

市販の2, 6-ジブロモフェノール誘導体をSEM基（2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基）で保護した後、得られた化合物を、低温下テトラヒドロフラン等エーテル系溶媒中で、n-ブチルリチウム等の有機金属試薬と反応させる。次に、得られた化合物を、クロロオキソアセテート誘導体又はシュウ酸ジエステル誘導体と反応させて、一般式(XXV)：

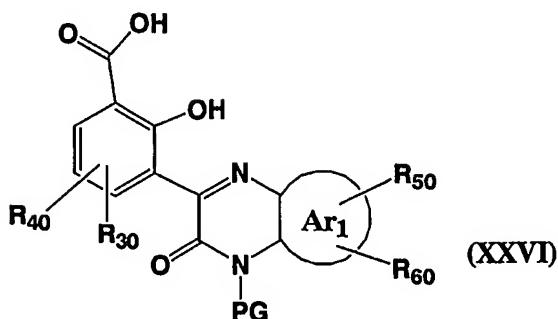


(式中、SEM、 $\text{L}_1$ 、 $\text{R}_{30}$ 、及び $\text{R}_{40}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、続いて、上記式(XV)の化合物を、製造法Bに準じて誘導化し、安息香酸誘導体を得ることができる。次に、該安息香酸誘導体中のエステルを加水分解して、一般式(XXVI)：

WO 02/02550

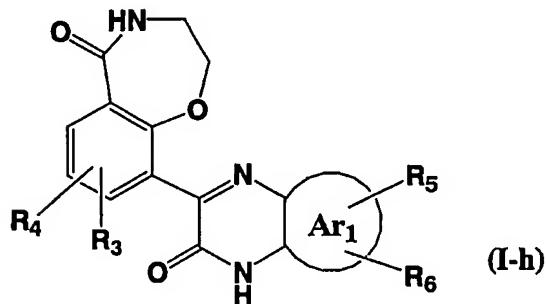
PCT/JP01/05545

65



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 、及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する) のサリチル酸誘導体を製造することができる。

5 次に、上記式 (XXVI) のカルボン酸と市販のアミノアルコールを縮合してアミド化した後、得られた化合物を、定法である光延反応により分子内閉環反応に付し、1, 4-ペンズオキサゼピノン誘導体を得て、適宜保護基を除去し、一般式 (I-h) :

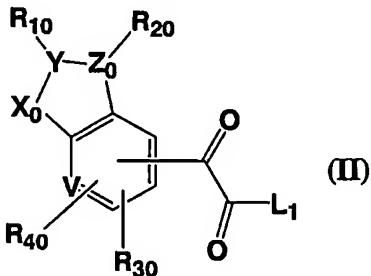


10 (式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する) の化合物を製造することができる。

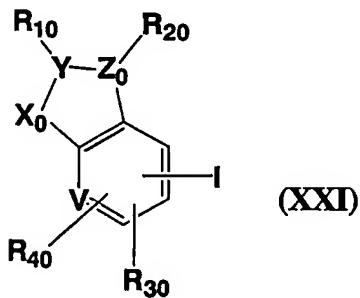
なお、本発明に係る一般式 (I) の化合物を製造に際し使用する、一般式 (I-I) の化合物、一般式 (II-d) の化合物、一般式 (III) の化合物、一般式 (III-c) の化合物、一般式 (VII) の化合物、一般式 (VII-b) の化合物、一般式 (IX) の化合物、一般式 (XI) の化合物、及び一般式 (XIII) の化合物は、公知化合物であるか、或いは、公知化合物を利用して、それ自体公知の方法で製造することができる。

以下、具体的に、一般式 (II) の化合物、一般式 (II-d) の化合物、一般式 (III) の化合物、一般式 (III-c) の化合物、一般式 (VII) の化合物、一般式 (VII-b) の化合物、一般式 (IX) の化合物、一般式 (X) の化合物、及び一般式 (XXII) の化合物について説明する。

5 一般式 (II) :

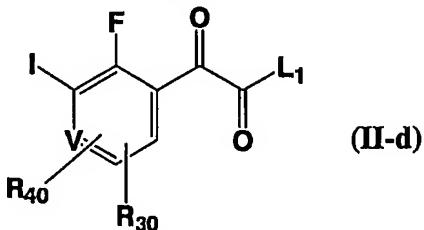


(式中、 $X_0$ 、 $Y$ 、 $Z_0$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、及び $R_{40}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >は、前記の意味を有する)で表されるアリールオキソアセテート誘導体は、市販で入手することができる。また、これは、参考例1  
10 に従って合成されるアリールアミンと亜硝酸塩との反応によって得られるジアソニウム塩と、ヨウ素イオンとの反応で得られる、一般式 (XXI) :



(式中、 $X_0$ 、 $Y$ 、 $Z_0$ 、 $V$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{30}$ 、及び $R_{40}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\epsilon$ >は、前記の意味を有する)で表されるヨウ化アリール誘導体を、低温下テトロヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、n-ブチルリチウム等の有機金属試薬と反応させた後、得られた化合物をクロロオキソアセテート誘導体と反応させて、製造することができる (J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience Publication)).

また、一般式（II-d）：



（式中、 $L_1$ 、 $R_{30}$ 、及び $R_{40}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >は、前記の意味を有する）の化合物も上記の方法に準じて製造される。即ち、市販の2-フルオロ-1-ヨードベンゼン誘導体又は3-フルオロ-4-ヨードピリジン誘導体（これらは、P. Rocca, Tetrahedron 49, 49-64 (1993) の方法に準じて製造することができる）に、低温下テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、リチウムジイソプロピルアミン等の有機金属試薬を反応させた後、得られた化合物にクロロオキソアセテート誘導体又はシユウ酸ジエステルを反応させて製造することができる。

また、一般式（III）で表される1, 2-ジアミノアリール化合物は、市販で入手することができ、また、ニトロ誘導体を酸性条件下、鉄等の金属を用いて還元することで製造することができる（J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience Publication)）。

さらに、一般式（III-c）で表される化合物は、一般式（III）の化合物中のジアミノ基の一方に保護基を導入することにより得られる（T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons)）。また、一般式（III-c）で表される化合物は、参考例2に準じて、市販の1-フルオロ-2-ニトロアリール誘導体に2, 3-ジメトキシベンジルアミンを加熱下反応させてフルオロ基と置換した後、得られた化合物中のニトロ基を、酸性条件下金属還元に付してアミノ基とすることで製造することができる。

一般式（VII）で表されるアミン類は、市販により入手することができ、また、市販のケトン類より誘導されるオキシムをリチウム水素化アルミニウムにより還元して製造することができる（J. March, Advanced Org

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

68

anic Chemistry (Wiley-Interscience Publication)）。一般式(VIII)の化合物中のR<sub>10</sub>上に反応性の官能基が存在する場合には、必要に応じて、適当な保護基による保護を行った後に使用することができる(T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley& Sons))。

一般式(VIII-b)で表される化合物は、市販により入手することができ、また、市販の2-プロモ酢酸tert-ブチルエステル誘導体にトリエチルアミン等の塩基存在下、市販のアミン類を反応させて製造することができる(J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience Publication))。

また、一般式(IX)で表されるハロゲン化アルキル類は、市販により入手することができる。

一般式(XI)で表される化合物は、市販のヒドロキシリルアミン誘導体にt-ブチルジメチルシリルクロリド等で保護することにより製造することができる(T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley& Sons))。

一般式(XXXIII)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体は、J. Vida等の方法(Tetrahedron Letters, 39, 8845-8848, 1998)に従い、市販のアミン類を原料にN-Boc-トリクロロメチルオキサジリジンを作用させて製造することができる。

次に、本発明の有用性を具体的に示すため、本発明に係る化合物のCd k 4及びCd k 6活性並びに細胞増殖に対する50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を求めた。

#### 25 Cd k 4阻害作用

##### (1) サイクリンD2-Cd k 4の調製

まず、Cd k 4およびその活性化因子サイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD2-Cd k 4活性複合体とし

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

69

て高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した〔ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)〕。

(2) サイクリンD2-Cdk4の活性測定

5 サイクリンD2-Cdk4の活性測定において、基質はRBタンパク質のアミノ酸775番から787番に相当する合成ペプチド(Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg)を用いた〔ジ・エンボ・ジャーナル(EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)〕。

10 反応は北川等の方法〔オングジーン(Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)〕を一部改変して行った。反応液量は21.1μlで、反応バッファー(Rバッファー)の組成は20mMトリス-塩酸バッファー(pH7.4)/10mM塩化マグネシウム/4.5mM2-メルカプトエタノール/1mMエチレングリコールビス(β-アミノエチルエーテル)-N,N,N',N'-テトラアセチックアシッド(EGTA)で、そこに精製したサイクリンD2-Cdk4と100μMの基質ペプチドと50μMの非標識アデノシン三リン酸(ATP)および1μCiの[γ-33P]標識ATP(2000-4000Ci/mmol)を添加して、反応温度30℃で45分間反応させた。その後、10μlの350mMリン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。[γ-33P]標識ATPは第一化学薬品社から購入した。

被検化合物の反応系への添加は、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させた溶液を1.1μl加えることによって行った。反応系へDMSOのみを1.1μl加えたものを対照群とした。

本発明に係る化合物の代表化合物として以下の実施例化合物を選択し、この化合物のサイクリンD2-Cdk4活性に対するIC<sub>50</sub>値を求めた。その結果を下記の表に示す。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

70

【表1】

化合物名	I C <sub>50</sub> (μM)
実施例 1 の化合物	0. 1 2
実施例 3 の化合物	0. 1 3
実施例 2 2 の化合物	0. 0 4 0
実施例 2 8 の化合物	0. 0 5 1
実施例 3 2 の化合物	0. 0 9 8
実施例 3 6 の化合物	0. 0 9 1
実施例 3 8 の化合物	0. 0 1 0
実施例 4 0 の化合物	0. 1 0
実施例 5 8 の化合物	0. 0 0 3
実施例 8 3 の化合物	0. 0 1 4
実施例 8 5 の化合物	0. 0 3 2
実施例 8 8 の化合物	0. 0 0 1
実施例 8 9 の化合物	0. 0 1 7
実施例 9 1 の化合物	0. 0 0 1
実施例 9 3 の化合物	0. 0 0 3
実施例 9 5 の化合物	0. 0 0 5
実施例 9 7 の化合物	0. 0 1 2
実施例 9 8 の化合物	0. 0 0 3
実施例 1 0 3 の化合物	0. 0 3 5
実施例 1 0 5 の化合物	0. 0 0 4
実施例 1 0 9 の化合物	0. 0 3 0
実施例 1 1 0 の化合物	0. 0 2 5
実施例 1 1 5 の化合物	0. 6 0

この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD 2 – C d k 4 阻害活性を有  
5 することは明らかである。

#### C d k 6 阻害作用

##### (1) サイクリンD 3 – C d k 6 の調製

サイクリンD 2 – C d k 4 と同様に、C d k 6 及びその活性化因子サイクリン  
D 3 それぞれの c DNA をバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換え  
10 バキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞 S f 9 に共感染させてサイクリン  
D 3 – C d k 6 活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した  
後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

71

## (2) サイクリンD 3-Cdk 6 の活性測定

サイクリンD 3-Cdk 6 の活性測定において、基質は合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた。

5 反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene) 、第7巻、1067-1074頁、(1992年)] を一部改変して行った。反応液量は 21. 1 μ 1で、Rバッファーに精製したサイクリンD 3-Cdk 6 と 100 μM の基質ペプチドと 50 μM の非標識ATP 及び 1 μCi の [ $\gamma$ -33P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して、反応温度 30°C で 45 分間反応させた。その後、10 μl の 350 mM リン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドを P81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

10 本発明に係る化合物の反応系への添加は、DMSOに溶解させた溶液を 1. 1 μl 加えることによって行った。反応系へ DMSO を 1. 1 μl 加えたものを対照群とした。

15 本発明に係る化合物の代表化合物として実施例 3 を選択し、この化合物のサイクリンD 3-Cdk 6 活性に対する IC<sub>50</sub> 値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【表2】

化合物名	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 3 の化合物	0. 088

20 この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD 3-Cdk 6 阻害活性を有することは明らかである。

以上より、本発明に係る化合物は、強いCdk 4 及び/又はCdk 6 阻害活性を有することから、 Cdk 4 及び/又はCdk 6 阻害剤として、特に、 Cdk 4 阻害剤として有用である。また、該Cdk 4 及び/又はCdk 6 阻害剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。

細胞増殖抑制作用

## (1) 細胞培養の方法

臨床分離癌細胞株T 9 8 GおよびU-2 OSは、10%牛胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を細胞培養用培地として用いて37°Cで5%CO<sub>2</sub>存在下、飽和水蒸気の環境にて培養した。

## 5 (2) 細胞増殖抑制作用の測定

細胞増殖抑制作用は、細胞増殖測定用のWST-8キットに添付されている方法に準じて生成するホルマザン量を測定することでアッセイした。WST-8キットはキシダ化学株式会社から購入した。T 9 8 GあるいはU-2 OSを生細胞数としてそれぞれ7 X 10<sup>2</sup>個あるいは1 X 10<sup>3</sup>個含む細胞培養用培地50μ1ずつを96ウエル細胞培養用ディッシュに分注し、一晩前培養した。翌日、まず実施例3の化合物のDMSO溶液から、DMSOによる希釈系列を調製した。次いでその希釈系列あるいは薬剤非添加対照用としてDMSOのみを細胞培養用培地に添加した。最後に、96ウエルディッシュで前培養した細胞に、各薬剤の希釈系列あるいはDMSOのみを添加した細胞培養用培地を50μ1ずつ添加し

15 3日間培養した。

各ウエルにWST-8キット溶液を10μ1ずつ添加後、37°Cで5%CO<sub>2</sub>存在下、飽和水蒸気の環境にて1~4時間呈色反応を行った。650nmを対照波長として450nmにおける吸光度を測定して対照群と比較した。実施例1及び3の化合物の細胞増殖50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた結果を以下の表に示した。

【表3】

	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
化合物名	T 9 8 G細胞	U-2 OS細胞
実施例1の化合物	0. 3 0	0. 3 3
実施例3の化合物	0. 1 8	0. 2 1

本発明に係る化合物は強い細胞増殖阻害作用を示していることから、抗がん剤(がん治療剤)として有用である。即ち、本発明に係るピラジノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む医薬組成物、或いは、本発明に係るピラジノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。また、該医薬組成物及び該抗

がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕；水（例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など）、生理学的食塩水、アルコール（例えば、エタノール）、  
5 グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物オイルなど；添加剤〔例えば、增量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。

10 また、本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳がんがん、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、  
15 級毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎孟・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウイルムスがん、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーディング腫、軟部肉腫などが挙げられる。

20 本発明に係る化合物は、抗がん剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることができる。

本発明に係る化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせて行うことができる。具体的には、本発明に係る化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

25 本発明に係る化合物のエステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエステルなどを挙げることができる。これらのエステルは遊離カルボキシ基を定法に従ってエステル化して製造することができる。

本発明に係る化合物を抗がん剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

ここで、固体の製剤は、定法に従い、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類； 例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類； 例えばステアリン酸等の脂肪酸； 例えばメタケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩； 例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子； 例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩； 例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類； 例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体； その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0. 1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～85重量%、特に好ましくは5～30重量%の有効成分を含むことができる。

また、液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

また、これらの注射剤は予め溶解したものの他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを用時溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常0. 1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0. 5～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

本発明に係る化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によつ

て適宜増減することができる。例えば、一日当たりの成人一人当たりの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mg、好ましくは10ないし200mg、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当たり10ないし100mg、好ましくは10ないし30mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回、又は2ないし5回、好ましくは2ないし3回に分けて投与することができる。

## 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれら10の実施例のみに限定されるものではない。

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとして Silica gel<sub>60</sub>F<sub>254</sub> (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel™ C-300 又は C-200 (和光純薬) を用いた。高速液体クロマトグラフィーとしては、HPL1100シリーズ (ヒューレットパッカード (HP)) を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又は QUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、重メタノール溶液で測定する場合にはメタノールを、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合にはジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、または VXR-300 (300MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全δ値を ppm で示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

- 25 s : シングレット
- d : ダブレット
- dd : ダブル ダブレット
- t : トリプレット
- dt : ダブル トリプレット

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

76

q : クアルテット

m : マルチプレット

b r : ブロード

J : カップリング定数

5 Hz : ヘルツ

CDC<sub>13</sub> : 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

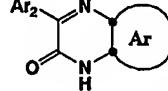
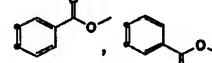
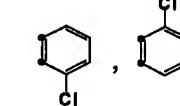
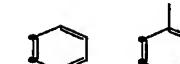
次に、本発明に係る実施例化合物を以下の表に具体的に例示する。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

77

【表4】

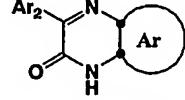
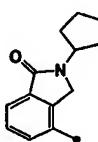
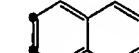
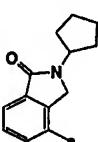
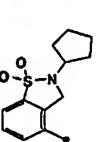
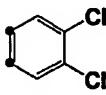
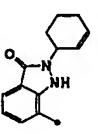
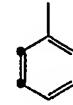
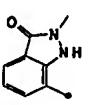
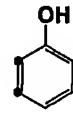
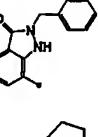
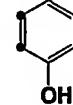
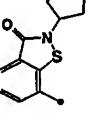
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
1			8		 , 
2	同上		9	同上	 , 
3	同上		10	同上	 , 
4	同上	 , 	11	同上	 , 
5	同上	 , 	12	同上	 , 
6	同上	 , 	13	同上	 , 
7	同上	 , 	14		

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

78

【表 5】

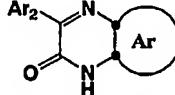
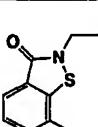
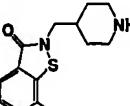
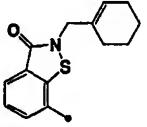
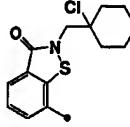
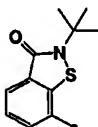
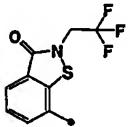
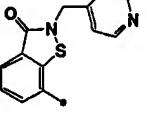
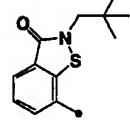
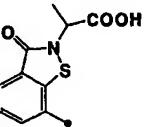
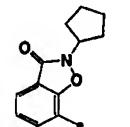
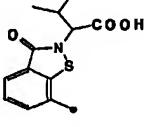
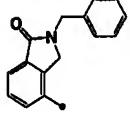
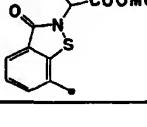
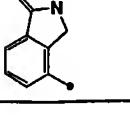
					
实施例No	Ar2	Ar	实施例No	Ar2	Ar
15			22		
16	同上		23		
17	同上		24		同上
18	同上		25		同上
19	同上		26		同上
20	同上		27		同上
21	同上		28		同上

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

79

【表 6】

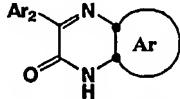
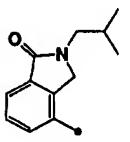
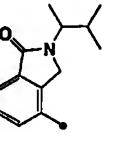
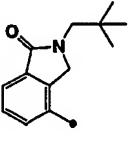
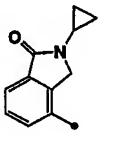
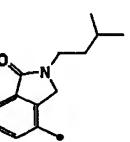
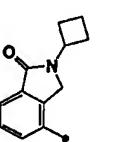
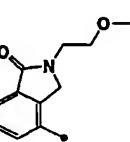
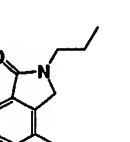
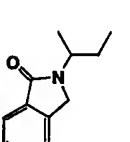
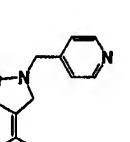
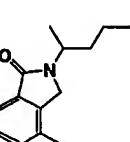
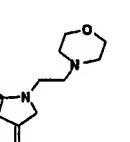
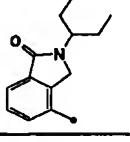
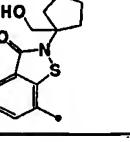
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
29			36		
30		同上	37		同上
31		同上	38		同上
32		同上	39		同上
33		同上	40		同上
34		同上	41		同上
35		同上	42		同上

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

80

【表 7】

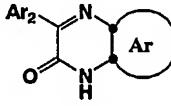
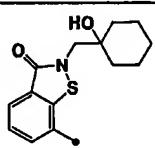
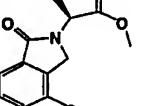
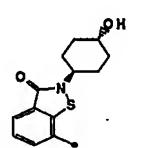
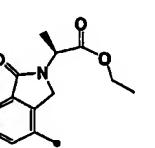
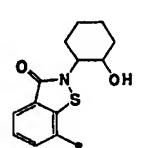
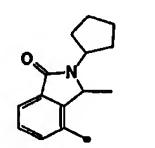
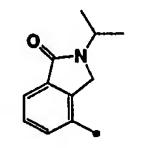
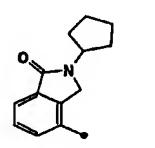
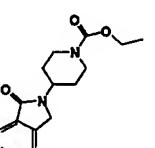
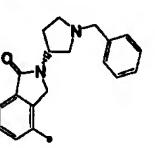
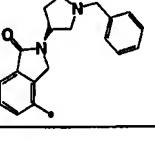
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
43			50		
44		同上	51		同上
45		同上	52		同上
46		同上	53		同上
47		同上	54		同上
48		同上	55		同上
49		同上	56		同上

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

81

[表 8]

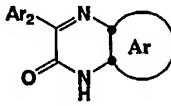
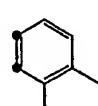
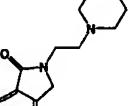
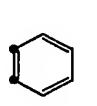
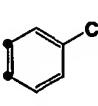
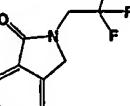
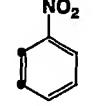
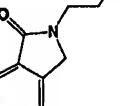
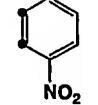
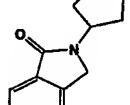
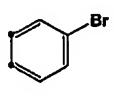
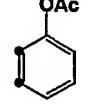
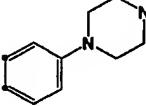
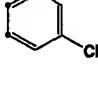
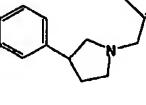
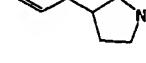
					
实施例No	Ar2	Ar	实施例No	Ar2	Ar
57			64		
58		同上	65		同上
59		同上	66		同上
60		同上	67		
61		同上	68	同上	
62		同上	69	同上	
63		同上	70	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

82

【表9】

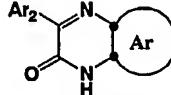
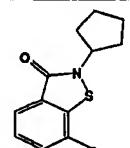
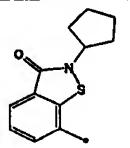
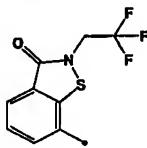
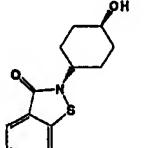
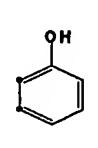
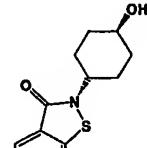
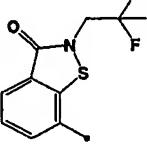
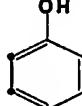
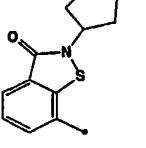
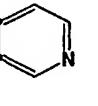
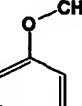
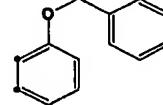
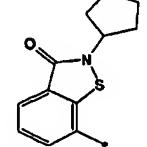
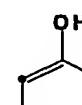
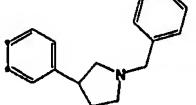
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
71			78		
72	同上		79		同上
73	同上		80		同上
74	同上		81		
75	同上		82	同上	
76	同上		83	同上	
77	同上		84	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

83

[表 10]

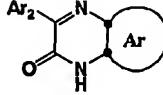
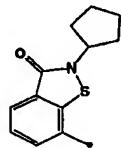
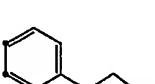
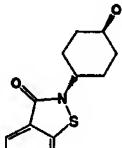
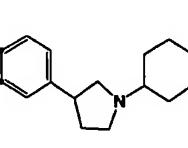
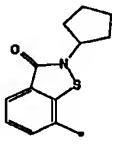
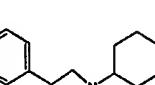
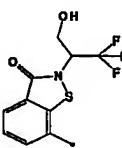
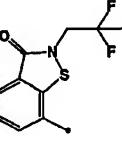
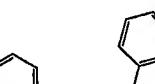
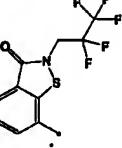
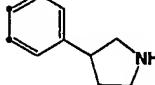
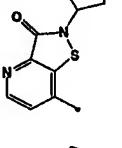
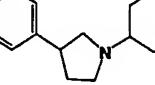
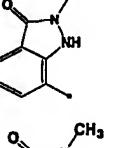
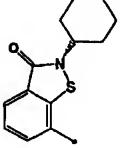
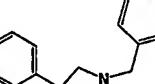
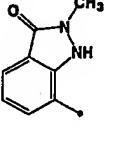
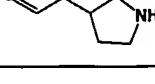
					
实施例No	Ar2	Ar	实施例No	Ar2	Ar
85			92		
86		同上	93		
87		同上	94	同上	
88			95		
89	同上		96	同上	
90	同上		97	同上	
91			98	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

84

【表11】

					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
99			108		
100			107		
101			108		
102	同上		109		同上
103	同上		110		
104			111		同上
105	同上		112	同上	

【表12】

実施例No	Ar2	Ar
113		
114		
115		同上

実施例1

5 9-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1, 2, 3,  
9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン

10 1) 9-ヨード-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]  
イソインドール-5-オン

参考例1の化合物（9-アミノ-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン）7. 28 g (38. 7 mmol) を酢酸19. 3 ml 及び濃塩酸7. 7 ml の混合溶液に0°Cで溶解し、亜硝酸ナトリウム2. 94 g (42. 6 mmol) の水溶液 (13. 5 ml) を攪拌しながら同温度にて徐々に加えた。同温度にて、反応液に水及び酢酸エチルを加え、ヨウ化カリウム (7. 71 g) の水溶液 (40 ml) を滴下後、0°Cにて反応液

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

86

を 1 時間攪拌した。反応液に  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  鮑和水溶液を加え、室温にて反応液を 30 分攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を鮑和重曹水及び鮑和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、5 : 1 ~ 1 : 1）で精製し、

5 標題化合物を無色固体として 5. 95 g を得た。

2) エチル (5-オキソ-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a] イソインドール-9-イル) オキソアセテート

10 1) で得られた化合物 1. 16 g (3. 88 mmol) をテトロヒドロフラン 1 00 ml に溶かし、窒素雰囲気下 -78 ℃ にて攪拌しながら n-ブチルリチウム (1. 5 M ヘキサン溶液、3. 10 ml) を徐々に加えた。同温にて反応液にエチルオキザリルクロリド 867 ml のテトロヒドロフラン溶液 10 ml を加え、反応液を 5 分間攪拌した後、室温に昇温させた。同温度にて、反応液に鮑和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を鮑和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、その濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1 : 2）にて精製し、標題化合物を無色油状物として 212 mg を得た。

15 20 3) 2) で得られた化合物 100 mg (0. 366 mmol) 及び 1, 2-フェニレンジアミン 47 mg (0. 449 mmol) をエタノール 1 ml に溶かし、封管中 100 ℃ にて反応液を 12 時間加熱した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、19 : 1）で精製し、実施例 1 の化合物を黄色固体として 35 mg 得た。

25 (製造法 A)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 1. 00 - 1. 20 (1H, m), 2. 12 - 2. 31 (3H, m), 3. 22 - 3. 64 (2H, m), 5. 25 - 5. 32 (1H, m), 6. 35 - 8. 51 (7H, m), 12. 7 (1H, s).  
mass : 318 ( $M+1$ )  $^+$ .

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

87

以下の実施例では、実施例 1 の方法（製造法A）に準じて実施例 2 から実施例 13 の化合物を合成した。但し実施例 4 から実施例 13 に関してはそれぞれ位置異性体の混合物として目的化合物を得た。

5

実施例 2

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 02 – 1. 28 (1H, m), 2. 10 – 2. 35 (3H, m), 3. 20 – 3. 80 (2H, m), 5. 20 – 5. 32 (1H, m), 7. 34 (1H, s), 7. 45 – 8. 48 (4H, m).  
mass : 387 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 3

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 18 – 1. 38 (1H, m), 2. 20 – 2. 38 (3H, m), 2. 39 (3H, s), 2. 40 (3H, s), 3. 40 – 3. 85 (2H, m), 5. 36 – 5. 65 (1H, m), 7. 09 (1H, s), 7. 58 – 8. 01 (4H, m), 11. 2 (1H, s).  
mass : 346 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 4

mass : 376 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 5

mass : 352 (M+1) <sup>+</sup>.

25 実施例 6

mass : 332 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 7

mass : 334 (M+1) <sup>+</sup>.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

88

実施例 8mass : 362 (M+1)<sup>+</sup>.5 実施例 9mass : 363 (M+1)<sup>+</sup>.実施例 10mass : 319 (M+1)<sup>+</sup>.

10

実施例 11mass : 319 (M+1)<sup>+</sup>.実施例 1215 mass : 320 (M+1)<sup>+</sup>.実施例 13mass : 336 (M+1)<sup>+</sup>.20 実施例 143-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインド  
ール-4-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン25 1) 2-シクロペンチル-4-ニトロ-1H-イソインドール-1, 3 (2H)  
-ジオン3-ニトロフタルイミド3. 85 g (20. 0 mmol)、シクロペンタノール  
2. 24 g (26. 0 mmol) 及びトリフェニルホスфин6. 87 g (26.  
2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液30 ml に、窒素雰囲気下攪拌しながら  
ジエチルアゾジカルボキシレートの40%トルエン溶液11. 4 ml を滴下して

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

89

加えた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にエーテルを加え、沈殿物を濾別した。その濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、3 : 1）で精製し、標題化合物を無色固体として3.87 gを得た。

5

2) 2-シクロペンチル-3-ヒドロキシ-4-ニトロイソインドリン-1-オニン

1) で得られた化合物3.87 g (14.9 mmol) のテトラヒドロフラン溶液50 ml に、0 ℃にて攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム 1.71 g (4.52 mmol) を加えた。同温にて反応液にメタノール 25 ml を滴下して加え、反応液を1時間攪拌した。反応液を室温に昇温させた後、1 M 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濃縮して、標題化合物を淡黄色固体として4.67 gを得た。

15

3) 4-アミノ-2-シクロペンチルイソインドリン-1-オン

2) で得られた化合物4.65 g のメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 溶液200 ml に20% 水酸化パラジウム炭素触媒 310 mg を加え、反応液を室温にて水素気流下12時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、2 : 1 ~ 1 : 3）にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として652 mgを得た。

4) 4-ヨード-2-シクロペンチルイソインドリン-1-オン

25) 3) で得られた化合物0.620 g (2.87 mmol) を酢酸1.5 ml 及び濃塩酸0.6 ml の混合溶液に0 ℃で溶解し、亜硝酸ナトリウム 0.231 g (3.35 mmol) の水溶液 (1.5 ml) を攪拌しながら同温度にて徐々に加えた。反応液に水及び酢酸エチルを加え、ヨウ化カリウム 0.584 g (3.52 mmol) の水溶液 (3 ml) を滴下後、0 ℃にて反応液を30分間攪拌した。反応

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

90

液に  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、その濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、2：1）で精製し、標題化合物を黄色油状物として 0.605 g を得た。

5

5) 2-シクロペンチル-4-(トリプチルスタニル)イソインドリン-1-オ  
ン

4) で得られた化合物 100 mg (0.306 mmol) のジオキサン溶液 5 mL に、窒素雰囲気下ピストリプチルスズ 0.232 mL (0.459 mmol)  
10 及びテトラキス(トリフェニルホスфин)パラジウム (0) 17.7 mg (0.0153 mmol) を加え、120°C にて反応液を 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、10：1～1：1）で精製し、標題化合物を淡黄色油状物として 8.5 mg を得た。

15

6) エチル(2-シクロペンチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イ  
ソインドール-4-イル)オキソアセテート

5) で得られた化合物 30 mg (0.061 mmol) のトルエン溶液 2.5 mL に窒素雰囲気下エチルオキザリルクロリド 0.0137 mL (0.122 mmol)、及び  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  12.7 mg (0.0122 mmol) を加え、70°C にて反応液を 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後セライト濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和フッ素化カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、2：1）で精製し、標題化合物を無色油状物として 12.2 mg を得た。

7) 6) で得られた化合物 12.2 mg (0.0405 mmol) のエタノール溶液 1.5 mL に、1,2-フェニレンジアミン 5.3 mg (0.049 mmol) を加え、120°C にて反応液を 12 時間攪拌した。反応液を濃縮後シリカゲ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

91

ル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1：1）で精製し、実施例  
14の化合物を淡褐色固体として8.7mg得た。

(製造法A)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.54-1.82 (6H, m), 2.01-2.16 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.79-4.83 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=8.4Hz), 7.41 (1H, t, J=7.8Hz), 7.56 (1H, d, J=7.2Hz), 7.63 (1H, t, J=7.8Hz), 7.91 (1H, d, J=7.5Hz), 8.00 (1H, d, J=7.8Hz), 8.73 (1H, d, J=8.1Hz), 11.0 (1H, br s).  
mass : 346 (M+1)<sup>+</sup>

以下の実施例においては、実施例14の方法（製造法A）に準じて実施例15  
から実施例21の化合物を合成した。

実施例15

mass : 396 (M+1)<sup>+</sup>

実施例16

mass : 374 (M+1)<sup>+</sup>

20 実施例17

mass : 414 (M+1)<sup>+</sup>

実施例18

mass : 360 (M+1)<sup>+</sup>

25

実施例19

mass : 360 (M+1)<sup>+</sup>

実施例20

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

92

mass : 362 (M+1) +

実施例 2 1

mass : 362 (M+1) +

5

実施例 2 2

3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインド  
ール-4-イル)-7-メチルキノキサリン-2 (1H)-オン

10 1) 1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-3-(2-シクロペンチル-1-オ  
キソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-7-メチルキノ  
キサリン-2 (1H)-オン

参考例 2) で得られた化合物 (2-(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-4  
-メチルアニリン) 18.0 mg (0.0664 mmol) を、実施例 1 4-6)  
15 で得られた化合物 (エチル (2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒド  
ロ-1H-イソインドール-4-イル) オキソアセテート) 20.0 mg (0.  
0661 mmol) のエタノール溶液 1.0 ml に加え、120°C-140°C に  
て反応液を 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル  
薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、2:1) にて精製し、標題化  
20 合物を褐色固体として 25.8 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.63-1.99 (m, 6H), 1.97  
-2.11 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.  
97 (s, 3H), 4.57-4.88 (m, 3H), 5.50 (s, 2H),  
25 6.35 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.2 Hz), 6.52 (d, 1H,  
J=2.1 Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.13-7.3  
0 (m, 2H), 7.58 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.76 (d, 1H,  
J=8.2 Hz), 7.94 (dd, 1H, J=1.58 Hz, 7.7 Hz),  
8.63 (d, 1H, J=8.0 Hz).

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

93

2) 1) で得られた化合物 25. 8 mg にトリフルオロ酢酸 1. 0 ml を加え、  
 120 °C にて反応液を 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を  
 シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、20 : 1）で  
 5 精製し、実施例 22 の化合物を黄色固体として 8. 6 mg 得た。

## (製造法A)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 58 - 1. 91 (6H, m), 2. 43  
 (3H, s), 4. 55 - 4. 62 (1H, m), 4. 79 (2H, s), 7.  
 13 (1H, s), 7. 19 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 55 - 7. 7  
 10 8 (3H, m), 8. 52 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 12. 59 (1H,  
 b r s).  
 mass : 360 (M+1)<sup>+</sup>

実施例 23

15 3-(2-シクロペンチル-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1, 2-  
ベンズイソチアゾール-4-イル) キノキサリン-2 (1H)-オン

1) 文献 J. Heterocyclic Chem., 23, 1253-1255 (1986) に従い、4-ニトロ-2H-1, 2-ベンゾイソチアゾール-3-オン 1, 1-ジオキシドを合成した。

20

2) 1) で得た化合物を用いて実施例 14 の方法に準じて合成を行い、実施例 23 の化合物を淡褐色固体として得た。

## (製造法A)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 58 - 1. 95 (6H, m), 2. 08 - 2.  
 25 18 (2H, m), 3. 96 (1H, m), 4. 76 (2H, s), 6. 71 (1H, s), 7. 35 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 7. 43 (1H, t, J = 7. 5 Hz), 7. 62 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 68 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 7. 88 (1H, d, J = 6. 9 Hz), 7. 92 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 65 (1H, d, J = 7. 8 Hz) 11. 96 (1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

94

H, b r s) .

mass : 382 (M+1) +

実施例 245 3-(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-7-イル)キノキ  
サリン-2 (1H)-オン1) エチル [メトキシ (メチル) アミノ] オキソアセテート

エチルオキザリルクロリド 15. 2 g (92. 7 mmol) 及び N, O-ジメチ  
 10 ルヒドロキシリルアミン塩酸塩 9. 00 g (92. 3 mmol) を 0°C にてクロロ  
 ホルム 180 ml に加え、攪拌下トリエチルアミン 18. 6 g (184 mmol)  
 を反応液に徐々に加えた。室温に昇温して 30 分間攪拌後、反応液にメタノール  
 30 ml を加えた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフランを  
 加え、沈殿物を濾別した。その濾液を濃縮後蒸留して、標題化合物を淡黄色油状  
 15 物として 7. 47 gを得た。

2) エチル (2-フルオロー-3-ヨードフェニル) オキソアセテート

ジイソプロピルアミン 2. 88 ml (20. 0 mmol) のテトラヒドロフラン  
 溶液 40 ml に、窒素雰囲気下攪拌しながら、n-ブチルリチウム (1. 5 M  
 20 キサン溶液、13. 34 ml) を -78°C にて加え、反応液をいったん 0°C まで  
 昇温した。再び -78°C に冷却後、攪拌しながら、1-フルオロー-2-ヨードベ  
 ンゼン 2. 34 ml (20. 0 mmol) を反応液に徐々に加えた。同温にて 1)  
 で得られた化合物 3. 22 g (20. 0 mmol) のテトロヒドロフラン溶液 4  
 0 ml を滴下し、反応液を 1 時間攪拌した。反応液に酢酸及び飽和塩化アンモニ  
 25 ウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫  
 酸マグネシウムで乾燥後濾過し、そして、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、20:1~4:1) で精製  
 し、標題化合物を無色油状物として 2. 00 gを得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

95

3) 3-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)キノキサリン-2(1H)-オ  
ン

2) で得られた化合物 1010 mg (3.00 mmol) 及び 1, 2-フェニレ  
ンジアミン 389 mg (3.60 mmol) をエタノール 15 ml に溶かし、封  
5 管中 120 °C にて反応液を 15 時間加熱した。反応液を 0 °C に冷却し、沈殿物を  
濾別しエタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、標題化合物を無色固体と  
して 922 mg を得た。

4) メチル 2-フルオロ-3-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン  
-2-イル)ベンゾアート

3) で得られた化合物 400 mg (1.09 mmol) のジメチルホルムアミド  
20 ml 及びメタノール 8 ml の混合溶液に炭酸水素ナトリウム 275 mg (3.  
27 mmol) を加えた後、系内を窒素置換した。窒素気流下、室温で酢酸パラ  
ジウム (II) 49 mg (0.218 mmol) 及び 1, 1-ビス (ジフェニル  
15 ホスフィノ) フェロセン (DPPF) 121 mg (0.218 mmol) を反応  
液に加えた後、系内を一酸化炭素で置換した。反応液を 70 °C にて 17 時間攪拌  
した後、室温に戻し、セライト濾過した。その濾液を減圧濃縮し得られた粗生成  
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、5:1 ~ 2:  
1) にて精製し、標題化合物を無色固体として 87 mg を得た。

20

5) 4) で得られた化合物 87 mg 及びヒドラジン 1 水和物 0.5 ml をメタノ  
ール 2 ml に加え、封管中 150 °C にて反応液を 15 時間攪拌した。反応液を室  
温に戻した後、沈殿物を濾取し、メタノールで洗浄して、実施例 24 の化合物を  
黄色固体として 22 mg 得た。

25 (製造法 B - 2 a)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.10 - 7.19 (1H, m), 7.30  
- 7.41 (2H, m), 7.50 - 7.60 (1H, m), 7.85 (1H,  
d, J = 7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.19 (1  
H, d, J = 7.8 Hz), 10.8 (1H, bs), 11.9 (1H, s).

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

96

mass : 279 (M+1) +

実施例 25

3 - (2 - (2 - シクロヘキセニル) - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 7 - イル) キノキサリン - 2 (1 H) - オン

実施例 24 で得られた化合物 (3 - (3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インダゾール - 7 - イル) キノキサリン - 2 (1 H) - オン) 10 mg 及び 3 - ブロモシクロヘキセン 30 m1 をジメチルホルムアミド 1. 0 m1 に加え、封管中 150 °C にて反応液を 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、濃縮し得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール、9 : 1) にて精製し、実施例 25 の化合物を黄色固体として 3. 3 mg 得た。

(製造法 B - 2 a)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 70 - 2. 38 (6H, m), 5. 28 - 5. 38 (1H, m), 5. 80 - 5. 90 (1H, m), 6. 23 - 6. 35 (1H, m), 7. 25 - 7. 62 (4H, m), 7. 77 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 8. 08 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 9. 20 (1H, d, J = 7. 8 Hz) 9. 79 (1H, s), 10. 9 (1H, bs).

mass : 359 (M+1) +

以下の実施例 26 及び実施例 27 の化合物は実施例 25 と同様にして合成した  
(製造法 B - 2 a)。

実施例 26

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 50 (3H, s), 7. 20 - 7. 61 (4H, m), 7. 82 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 8. 21 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 9. 12 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 10. 6 (1H, bs), 12. 7 (1H, bs).

mass : 293 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

97

実施例 27

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 5. 21 (2H, s), 7. 20-7. 41  
 (8H, m), 7. 56-7. 61 (1H, m), 7. 89 (1H, d, J=7.  
 8Hz), 8. 10 (1H, d, J=7. 8Hz), 9. 10 (1H, d, J=  
 5. 7. 8Hz), 10. 6 (1H, s), 12. 6 (1H, bs).  
 mass : 369 (M+1) +

実施例 28

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイ

10 ソチアゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン

1) 3-(2-フルオロー-3-ヨードフェニル)-1-[ (2-(トリメチルシリル)エトキシメチル] キノキサリン-2 (1H) -オン

実施例 24-3) で得られた化合物 (3-(2-フルオロー-3-ヨードフェニル)

キノキサリン-2 (1H) -オン) 50mg (0. 137mmol) 及び2-ト

15 リメチルシリルエトキシメチルクロリド 48m1 (0. 274mmol) のテトラヒドロフラン (4m1) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム 8. 0mg (60%, 0. 266mmol) を加え、反応液を室温に昇温後、2時間攪拌した。その反応液を濃縮した後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、10:1) にて精製し、標題化合物を無色油状物として 68mg を得た。

20

2) メチル 2-フルオロー-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] ベンゾアート

1) で得られた化合物 70mg (0. 137mmol) のジメチルホルムアミド

0. 7m1 及びメタノール 0. 7m1 の混合溶液に炭酸水素ナトリウム 34mg

25 (0. 411mmol) を加えた後、系内を窒素置換した。窒素気流下、室温で酢酸パラジウム (II) 6. 0mg (0. 027mmol) 及び DPPF 15mg (0. 027mmol) を反応液に加えた後、系内を一酸化炭素で置換した。

反応液を 70℃にて 2 時間攪拌した後、室温に戻し、減圧濃縮して得られた粗生成物を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:1) に

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

98

て精製し標題化合物を無色油状物として 4.9 mg を得た。

3) メチル 2-ベンジルチオ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル]ベンゾア

5 ート

ベンジルメルカプタン 1.42 ml (1.21 mmol) をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、室温にて t-ブトキシカリウム 1.36 mg (1.21 mmol) を加えて反応液を 5 分間攪拌した。反応液に 2) で得られた化合物 2.59 mg (0.604 mmol) のジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加え、100°C にて 10 反応液を 2 時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を無色油状物として 1.14 mg を得た。

4) 2-ベンジルチオ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シクロペンチルベンズアミド

15 3) で得られた化合物を定法により加水分解して得られたカルボン酸誘導体 1.09 mg (0.210 mmol)、シクロペンチルアミン 6.3 ml (0.630 mmol)、及び 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 7.7 mg (0.630 mmol) のクロロホルム (1 ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (EDCI) 1.21 mg (0.630 mmol) を加え、室温にて反応液を 2 日間攪拌した。反応液を濃縮後薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 2) で精製して、標題化合物を淡黄色油状物として 0.97 mg 得た。

25

5) 2-ベンジルスルフィニル-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル]-N-シクロペンチルベンズアミド

4) で得られた化合物 0.97 mg (0.166 mmol) のクロロホルム (3 ml)

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

99

溶液に室温にてm-クロロ過安息香酸（MCPBA）29mg（0.166mmol）を加え、反応液を1.5時間攪拌した。その反応液を濃縮後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1:2）で精製して、標題化合物を淡黄色油状物として85mg得た

5

6) 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]キノキサリン-2(1H)-オン

5) 得られた化合物50mg（0.083mmol）のクロロホルム（2ml）  
10 溶液に、-78℃にて無水トリクロロ酢酸17ml（0.091mmol）を加え、5分間攪拌後室温に戻した。その反応液を濃縮後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1:2）で精製して、標題化合物を黄色油状物として35mg得た。

15 7) 6) 得られた化合物20mg（0.041mmol）に4N塩酸ジオキサン溶液を加え、100℃にて反応液を1時間攪拌した。その反応液を室温に戻した後、減圧濃縮し、残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、19:1）で精製し、実施例28の化合物を黄色固体として11mg得た。

20 (製造法B-1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.60-2.20 (8H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 9.58 (1H, dd, J=7.8Hz, 1.1Hz), 12.9 (1H, bs).

25 mass: 364 (M+1)<sup>+</sup>

以下の実施例29から実施例39の化合物は、実施例28の方法（製造法B-1）に準じて合成した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

100

実施例 2 9

mass : 338 (M+1) +

実施例 3 0

5 mass : 390 (M+1) +

実施例 3 1

mass : 352 (M+1) +

10 実施例 3 2

mass : 387 (M+1) +

実施例 3 3

mass : 368 (M+1) +

15

実施例 3 4

mass : 396 (M+1) +

実施例 3 5

20 mass : 410 (M+1) +

実施例 3 6

mass : 393 (M+1) +

25 実施例 3 7

mass : 426 (M+1) +

実施例 3 8

mass : 378 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

101

実施例 3 9

mass : 366 (M+1) +

5 実施例 4 0

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソキサゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H)-オン

1) N-シクロペンチル-O-tert-ブチルジメチルシリルヒドロキシリアルミン

10 N-シクロペンチルヒドロキシリアルミン 650mg (6.43mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10ml) にイミダゾール 882mg 及び tert-ブチルジメチルシリルクロリド 903mg を加え、室温にて反応液を 3 時間攪拌した。その反応液に酢酸エチル及びヘキサンを加え希釈した後、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、20:1~10:1) にて精製し、標題化合物を無色油状物として 722mgを得た。

2) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] 安息香酸

実施例 28 の 2) で得られた化合物 (メチル 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] ベンゾアート) 283mg のメタノール溶液 (2ml) に 5N 水酸化ナトリウム溶液 0.50ml を加え、室温にて反応液を 2 時間攪拌した。

25 反応液に 5N 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、そして、減圧濃縮して、標題化合物を粗生成物として 285mg を得て、精製することなく次の反応に使用した。

3) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

102

シメチル) - 3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] - N-シクロペンチル  
-O-tert-ブチルジメチルシリルベンゾヒドロキサミド

2) で得られた化合物 283 mg (0.688 mmol) のクロロホルム溶液に、トリエチルアミン 300 ml 及び 1) で得られた化合物 176 mg (0.817 mmol) を加えた後、攪拌しながら 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムクロリド 191 mg を反応液に加え室温にて 12 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、有機層を 1 N 塩酸及び炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、そして、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1) にて精製し、10 標題化合物を無色油状物として 234 mg を得た。

4) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] - N-シクロペンチルベンゾヒドロキサミド

15 3) で得られた化合物 230 mg のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に 1.0 M のテトラブチルアンモニウム フロリド (TBAF) テトラヒドロフラン溶液 0.50 ml を加え、室温にて反応液を 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾別して、そして、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、標題化合物 20 を無色油状物として 180 mg を得た。

25 5) 4) で得られた化合物 41.0 mg (82.4 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1.0 ml) に tert-ブトキカリウム 27.6 mg を加え、80 °C にて反応液を 30 分攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチル及びヘキサンを加えて希釈し、有機層を水及び塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、そして、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン 1.0 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 (TFA) 0.50 ml を加え攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、得られた沈殿物

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

103

を濾取し、エーテルにて洗浄して実施例 4 0 の化合物を黄色固体として 3 2 mg 得た。

(製造法 B - 3)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 67 – 1. 71 (2H, m), 1. 87 – 2. 12 (6H, m), 5. 05 – 5. 13 (1H, m), 7. 33 – 7. 49 (3H, m), 7. 61 (1H, t, J = 8. 5 Hz), 7. 94 – 8. 01 (2H, m), 8. 50 (1H, t, J = 7. 5 Hz).  
mass : 348 (M+1) +

10

#### 実施例 4 1

3-(2-ベンジル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル) キノキサリン-2 (1H)-オン

15 1) 2-フルオロー-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] 安息香酸

実施例 28-2) で得られた化合物 (メチル 2-フルオロー-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] ベンゾアート) 1. 00 g (2. 33 mmol) をメタノール 10 ml - テトラヒドロフラン 10 ml 混合溶媒に溶かした後、反応液に室温にて 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、反応液を同温度で 2 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和しクロロホルムで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後減圧濃縮して、標題化合物を無色固体として 967 mg 得た。

25

2) エチル N-ベンジル-N-[2-フルオロー-3-(3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル) ベンゾイル] アミノアセテート

1) で得られた化合物 100 mg (0. 241 mmol) のクロロホルム溶液 1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

104

m 1 に、N-ベンジルグリシンエチルエステル 5 0 m 1 (0. 2 6. 5 mm o 1)、トリエチルアミン 1 0 1 m 1 (0. 7 2 3 mm o 1) 及びジメチルクロロイミダゾリウムクロリド 4 9 mg (0. 2 8 9 mm o 1) のクロロホルム溶液 1 m 1 を室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残  
5 済をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 1) にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として 1 1 5 mg を得た。

3) エチル 2-ベンジル-3-オキソ-7-(3-オキソ-4-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)  
 10 10 イソインドリン-1-カルボキシラート  
 2) で得られた化合物 2 5 mg (0. 0 4 2 4 mm o 1) のテトラヒドロフラン溶液 1 m 1 にアルゴン気流下リチウムビス (トリメチルシリル) アミド-1. 0 M テトラヒドロフラン溶液 2 1 2 m 1 (0. 2 1 2 mm o 1) を室温にて加え、反応液を同温度で 5 分間攪拌した。反応液に酢酸を加えた後減圧濃縮し、残渣を  
 15 シリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 1) にて精製し、標題化合物を淡黄色アモルファスとして 1 8 mg を得た。  
 4) 3) で得られた化合物 1 8 mg をメタノール 1 m 1 - テトロヒドロフラン 1 m 1 混合溶媒に溶かし、反応液に室温にて 1 N 水酸化ナトリウム溶液 1 m 1 を加  
 20 え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和後クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、  
 濾過した後濃縮して、淡黄色油状物を得た。精製することなく、この油状物を 4.  
 0 M 塩化水素-ジオキサン溶液に溶かし、反応液を 1 0 0 ℃ にて 1 時間攪拌した。  
 減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸  
 25 エチル、1 : 1) にて精製し、実施例 4 1 の化合物を白色固体として 1 1 mg 得た。

(製造法 B-4)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4. 7 2 (2H, s), 4. 7 6 (2H, s),  
 7. 2 1 - 7. 4 0 (7H, m), 7. 5 0 - 7. 9 0 (4H, m), 8. 5 5

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

105

(1H, d, J = 7. 6 Hz), 12. 6 (1H, s)  
mass : 368 (M+1) +

以下の実施例 4 2 から実施例 5 5 の化合物は、実施例 4 1 の製法（製造法B－  
5 4）に準じて合成した。

実施例 4 2

mass : 334 (M+1) +

10 実施例 4 3

mass : 334 (M+1) +

実施例 4 4

mass : 348 (M+1) +

15

実施例 4 5

mass : 348 (M+1) +

実施例 4 6

20 mass : 336 (M+1) +

実施例 4 7

mass : 334 (M+1) +

25 実施例 4 8

mass : 348 (M+1) +

実施例 4 9

mass : 348 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

106

実施例 5 0

mass : 348 (M+1) +

5 実施例 5 1

mass : 318 (M+1) +

実施例 5 2

mass : 332 (M+1) +

10

実施例 5 3

mass : 320 (M+1) +

実施例 5 4

15 mass : 369 (M+1) +

実施例 5 5

mass : 391 (M+1) +

20 以下の実施例 5 6 から実施例 5 9 の化合物は、実施例 2 8 の方法（製造法B-1）に準じて合成した。

実施例 5 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 20 (2H, m), 1. 79 (4H, m),  
 2. 20 (1H, m), 2. 40 (1H, m), 3. 79 (2H, d, J=5.

25 6 Hz), 4. 97 (1H, t, J=5. 6 Hz), 7. 39-7. 46 (2H,  
 m), 7. 59-7. 66 (2H, m), 8. 00-8. 03 (2H, m), 9.  
 56 (1H, m), 12. 76 (1H, s)

mass : 394 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

107

実施例 5 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 20-1. 58 (10H, m), 3. 81 (2H, s), 4. 79 (1H, s), 7. 40-7. 46 (2H, m), 7. 59-7. 67 (2H, m), 8. 07-9. 00 (2H, m), 9. 57 (1H, dd, J=1. 0Hz, 7. 5Hz), 12. 84 (1H, brs)  
 mass : 408 (M+1) <sup>+</sup>

実施例 5 8

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 31-1. 42 (2H, m), 1. 86-2. 00 (6H, m), 3. 60 (1H, m), 4. 29 (1H, m), 4. 63 (1H, m), 7. 38-7. 44 (2H, m), 7. 61 (1H, m), 7. 65 (1H, t, J=7. 5Hz), 8. 06 (1H, dd, J=1. 5Hz, 7. 5Hz), 8. 17 (1H, dd, J=1. 0Hz, 8. 1Hz), 9. 59 (1H, dd, J=1. 5Hz, 7. 5Hz), 12. 80 (1H, brs)  
 mass : 394 (M+1) <sup>+</sup>

実施例 5 9

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 29-1. 47 (3H, m), 1. 70-1. 86 (2H, m), 2. 03 (1H, m), 3. 95 (1H, m), 4. 19 (1H, m), 4. 83 (1H, m), 7. 39-7. 45 (2H, m), 7. 61 (1H, m), 7. 65 (1H, t, J=8. 1Hz), 8. 06 (1H, dd, J=1. 0Hz, 7. 5Hz), 8. 17 (1H, dd, J=1. 0Hz, 8. 1Hz), 9. 60 (1H, dd, J=1. 0Hz, 8. 1Hz), 12. 81 (1H, brs)  
 mass : 394 (M+1) <sup>+</sup>

以下の実施例 6 0 から実施例 6 6 の化合物は、実施例 4 1 の方法（製造法B-4）に準じて合成した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

108

実施例 6 0

mass : 320 (M+1) +

実施例 6 1

5 mass : 433 (M+1) +

実施例 6 2

mass : 437 (M+1) +

10 実施例 6 3

mass : 437 (M+1) +

実施例 6 4

mass : 392 (M+1) +

15

実施例 6 5

mass : 378 (M+1) +

実施例 6 6

20 mass : 360 (M+1) +

以下の実施例 6 7 から実施例 7 5 の化合物は、実施例 2 2 の方法（製造法A）に準じて合成した。

25 実施例 6 7

mass : 364 (M+1) +

実施例 6 8

mass : 424 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

109

実施例 6 9

mass : 424 (M+1) +

5 実施例 7 0

mass : 374 (M+1) +

実施例 7 1

mass : 374 (M+1) +

10

実施例 7 2

mass : 414 (M+1) +

実施例 7 3

15 mass : 391 (M+1) +

実施例 7 4

mass : 391 (M+1) +

20 実施例 7 5

mass : 404 (M+1) +

以下の実施例 7 6、実施例 7 7 及び実施例 8 1 の化合物は、実施例 2 2 の方法（製造法 A）に準じて合成した。

25

実施例 7 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 26 – 2. 06 (8H, m), 3. 89 – 4. 81 (3H, m), 7. 18 – 7. 38 (2H, m), 7. 63 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 7. 67 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 7. 85 (1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

110

H, d, J = 7. 3 Hz), 7. 83 (1H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 01  
 (1H, d, J = 7. 6 Hz), 8. 71 (1H, dd, J = 1. 0 Hz, 7.  
 8 Hz).

mass : 380 (M+1) +

5

実施例 7 7

mass : 426 (M+1) +

以下の実施例 7 8 から実施例 8 0 の化合物は、実施例 1 4 の方法（製造法 A）に  
 10 準じて合成した。

実施例 7 8

mass : 389 (M+1) +

15 実施例 7 9

mass : 360 (M+1) +

実施例 8 0

mass : 322 (M+1) +

20

実施例 8 1

mass : 426 (M+1) +

実施例 8 2

25 3 - (2 - シクロペンチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインド  
ール - 4 - イル) - 6 - N - メチルピペラジノキノキサリン - 2 (1 H) - オン  
 実施例 8 1 の化合物の合成前駆体 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 3 - (2  
 - シクロペンチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4  
 - イル) - 6 - プロモキノキサリノン - 2 (1 H) - オン 3.0 mg, Pd<sub>2</sub> (d

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

111

b a) , 8 mg、BINAP (2, 2' -ビス(ジフェニルホスフィノ) -1, 1' -ビナフチル) 10 mg、t-ブロトキシナトリウム 17 mg、及びN-メチルピペラジン 16 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に加え、封管中 100°C にて 20 分間加熱した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 2 ml を加え、封管中 100°C にて 20 分間加熱した。減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10 : 1) で精製し、実施例 8-2 の化合物を黄色固体として 1.2 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.65 - 1.81 (4H, m), 1.88 - 1.96 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.55 (4H, br s), 3.24 (4H, br s), 4.63 (1H, m), 4.83 (2H, s), 7.29 - 7.32 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 12.55 (1H, br s).  
 mass : 444 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 8-3

7-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-2(1H)-オン

1) 4-ビニル-2-フルオロニトロベンゼン  
 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン 300 mg (1.71 mmol)、Pb<sub>2</sub>(d<sub>2</sub>b<sub>2</sub>)<sub>3</sub> 236 mg (0.228 mmol)、トリブチル(ビニル)スズ 333 mg (1.14 mmol)、トリー-2-フリルホスフィン 212 mg (0.912 mmol)、及び塩化リチウム 193 mg (4.56 mmol) をメチルピロリジノン 5 ml に加え、封管中 120°C にて 1 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム-メタノールで希釈しセライトろ過した。そのろ液を濃縮後酢酸エチルに溶かし、フッ素化カリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

112

(ヘキサン-1-酢酸エチル、5:1)にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として146mg得た。

2) 4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-フルオロニトロベンゼン

5 1) のビニル体146mg及びN-(トリメチルシリルメチル)-N-メトキシメチルベンジルアミン1.12mlをジクロロメタン10mlに加え、0℃に冷却後、トリフルオロ酢酸0.034mlを加えた。室温にて30分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮した。

10 得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、80:1)にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として336mg得た。

3) 4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ニトロベンゼン

15 2) で得られた化合物336mg及び4-メトキシベンジルアミン0.114mlをメチルピロリジノン3mlに加え、封管中120℃にて30分間攪拌した。反応混合物をエーテルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して、標題化合物の粗生成物を橙色油状物として558mg得た。

20

4) 4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)アニリン

上記で得られた化合物270mgをエタノール20mlに溶かし、鉄粉0.5gを加えた。さらに濃塩酸0.5mlを加え、120℃にて5分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、クロロホルム-メタノールで洗浄した。そのろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製し、標題化合物を黄色油状物として111mg得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

113

5) 4) で得られた化合物 1.3 mg を用い実施例 2.2 と同様にして反応を行い実施例 8.3 の化合物を 1.6 mg 得た。

## (製造法A)

5     <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.11-1.94 (9H, m), 2.31-2.34 (1H, m), 2.57-2.91 (4H, m), 3.43-3.54 (1H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.67-4.74 (1H, m), 7.07-7.26 (7H, m), 7.29-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.58 (1H, d, J=7.8 Hz).  
 mass : 505 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例 8.4

7-(ピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2,  
15    3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル) キノキサリン-2 (1H) -  
オン

実施例 8.3-4) で得られた化合物を用い実施例 2.2-1) と同様にして反応を行い、得られた化合物 8 mg を 1,2-ジクロロエタン 1 mL に溶かし、0°C にて 1-クロロエチル クロロホルムート 10 μL を加え、その後封管中 110°C にて 1 時間加熱した。反応液を濃縮後、メタノール 1 mL を加え、90°C で 21 時間加温した。濃縮後得られた残渣にトリフルオロ酢酸 0.8 mL を加え、封管中 120°C にて 10 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、濃縮した後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、20:1) にて精製し、実施例 8.4 の化合物を 0.52 mg 得た。  
 mass : 415 (M+1)<sup>+</sup>.

以下の実施例 8.5 ~ 8.7 の化合物は、実施例 2.8 の方法 (製造法B-1) に準じて合成した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

114

実施例 8 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 65-1. 71 (2H, m), 1. 81  
 - 1. 87 (4H, m), 2. 03-2. 11 (2H, m), 4. 77-4. 8  
 5 2 (1H, m), 7. 57-7. 68 (2H, m), 7. 77 (1H, d, J =  
 6. 6 Hz), 8. 07 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 8. 61 (1H, d,  
 J = 4. 8 Hz), 9. 60 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 12. 93 (1  
 H, s).  
 mass : 365 (M+1) <sup>+</sup>.

10

実施例 8 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4. 77 (2H, q, J = 9. 3 Hz),  
 7. 63-7. 68 (1H, m), 7. 73-7. 84 (2H, m), 8. 21  
 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 8. 63-8. 65 (1H, m), 9. 66 (1  
 15 H, d, J = 8. 1 Hz), 13. 02 (1H, s).  
 mass : 379 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 8 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 35-1. 44 (2H, m), 1. 7  
 20 9-1. 89 (2H, m), 1. 90-1. 97 (4H, m), 3. 80-3.  
 92 (1H, m), 4. 24-4. 28 (1H, m), 7. 65-7. 72 (2  
 H, m), 7. 81 (1H, d, J = 8. 4 Hz), 8. 12 (1H, d, J =  
 6. 6 Hz), 8. 66 (1H, d, J = 4. 5 Hz), 9. 65 (1H, d,  
 J = 7. 8 Hz), 12. 97 (1H, s), 13. 57 (1H, s).  
 25 mass : 395 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 8 8

5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ  
 -2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

115

- 2 (1 H) - オン1) 3 - (3 - ヨード - 2 - フルオロフェニル) - 5 - t e r t - プチルジメチルシリルオキシキノキサリン - 2 (1 H) - オン

5 3 - t - プチルジメチルシリルオキシ - 1, 2 - フェニレンジアミン 30. 3 g  
 (0. 127 mol) のトルエン溶液 400 ml に実施例 24 - 2) で得られた  
 ケトエステル 40. 9 g (0. 127 mol) 及び酢酸 6 ml を加え、1 時間加  
 热還流した。室温に冷却後、反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した後、ヘ  
 キサンを加えた。得られた固体をろ別し、標題化合物を黄褐色固体として 40.

10 1 g 得た。

2) 3 - (3 - ヨード - 2 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル) - 5 - ヒドロキシキノキサリン - 2 (1 H) - オン

上記の化合物 30. 0 g (60. 5 mmol) 及び 2 - トリメチルシリルエトキ  
 15 シメチルクロリド 13. 1 g (78. 6 mmol) をテトラヒドロフラン 300  
 ml に溶かし、0 °C にて水素化ナトリウム 3. 14 g (60%, 78. 6 mmol  
 1) を加えた。反応液を室温に昇温後 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウ  
 ム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫  
 酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラ  
 20 ムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し、SEM 保護体を淡黃  
 色アモルファスとして 40. 2 g 得た。この化合物をテトラヒドロフラン 100  
 ml に溶かし、室温にて 1. 0 M テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒ  
 ドロフラン溶液 90 ml を加え 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチ  
 ルにて抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、そして、有機層を無水硫酸マグネシ  
 25 ウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を 4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液に  
 溶かし、室温にて 30 分間攪拌した。減圧濃縮後クロロホルムを加え不溶物をろ  
 別した。ろ液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ  
 サン - 酢酸エチル) で精製し、t - プチルジメチルシリル保護基を脱保護し、標  
 題化合物を淡黄色固体として 14 g 得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

116

3) 5-ヒドロキシ-3-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル]-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキノキサリン-2(1H)-オン

5 2) 得られた化合物を原料として用い、実施例38及び実施例28-2)~6)に記された方法に準じて誘導化を行い、標題化合物を黄色固体として得た。

4) 3) 得られた化合物を実施例28-7)の方法により1-トリメチルシリルエトキシメチル基の脱保護を行い、実施例88の化合物を黄色固体として得た。

10 (製造法B-1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4.65 (1H, d, J=12.5Hz),  
 4.73 (1H, d, J=12.5Hz), 6.81-6.90 (2H, m),  
 7.42 (1H, t, J=8.1Hz), 7.73 (1H, t, J=7.7Hz),  
 8.17 (1H, d, J=7.7Hz), 9.67 (1H, d, J=7.7Hz),  
 11.1 (1H, s), 12.8 (1H, s).  
 mass : 394 (M+1)<sup>+</sup>.

実施例89

5-メトキシ-3-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2(1H)-オン

実施例88-3) 得られた化合物 (5-ヒドロキシ-3-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル]-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキノキサリン-2(1H)-オン) 10mg (22 μmol) のテトラヒドロフラン溶液1mlにメタノール50 μl、トリフェニルホスフィン17mg (66 μl)、及びジエチル アゾジカルボキシレート29 μl を加え、室温下30分間攪拌した。濃縮後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、2:1) で精製し、黄色油状物10mgを得た。この化合物を4N塩酸

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

117

ジオキサン 1 m l に溶かし、封管中 100 °C にて 2 時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて、析出した固体をろ取し、実施例 8 9 の化合物を黄色固体として 5 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4. 12 (3H, s), 4. 62-4. 82 (2H, m), 6. 95-7. 03 (2H, m), 7. 55 (1H, t, J = 8. 3 Hz), 7. 72 (1H, t, J = 7. 7 Hz), 8. 13 (1H, d, J = 7. 5 Hz), 9. 63 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 12. 97 (1H, s).

mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

10

### 実施例 9 0

5-ベンジルオキシー-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2 (1H) -オン

15 実施例 8 8-3) で得られた化合物 (5-ヒドロキシー-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]-1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキノキサリン-2 (1H) -オン) を用い、実施例 8 9 の方法に準じて目的化合物を得た。

20 mass : 484 (M+1)<sup>+</sup>.

以下の実施例 9 1 ~ 9 4 の化合物は実施例 8 8 及び 8 9 の方法に準じて合成した。

### 実施例 9 1

mass : 380 (M+1)<sup>+</sup>.

25

### 実施例 9 2

mass : 471 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 9 3

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

118

mass : 410 (M+1) <sup>+</sup>.実施例 9 4mass : 500 (M+1) <sup>+</sup>.

5

以下の実施例 9 5～9 7 の化合物は、実施例 2 8 の方法（製造法B-1）に準じて合成した。

実施例 9 5

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 68-1. 77 (2H, m), 1. 8  
 10 8-1. 98 (4H, m), 2. 08-2. 13 (2H, m), 4. 81-4.  
 86 (1H, m), 7. 70 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 08 (1H,  
 d, J=5. 4Hz), 8. 14 (1H, d, J=7. 5Hz), 8. 57 (1  
 H, d, J=5. 4Hz), 8. 78 (1H, s), 9. 66 (1H, d, J  
 =7. 8Hz), 13. 11 (1H, brs).  
 15 mass : 365 (M+1) <sup>+</sup>.

実施例 9 6

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 69-1. 73 (2H, m), 1. 9  
 0-2. 12 (6H, m), 4. 79-4. 88 (1H, m), 7. 49 (1H,  
 20 d, J=6. 0Hz), 7. 70 (1H, t, J=7. 5Hz), 8. 13 (1  
 H, d, J=7. 8Hz), 8. 63 (1H, d, J=6. 3Hz), 9. 45  
 (1H, s), 9. 56 (1H, d, J=7. 8Hz), 13. 50 (1H, b  
 rs).  
 mass : 365 (M+1) <sup>+</sup>.

25

実施例 9 7

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 70-1. 76 (2H, m), 1. 9  
 0-2. 00 (4H, m), 2. 07-2. 14 (1H, m), 4. 83-4.  
 88 (1H, m), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 70 (1H, t, J

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

119

= 7. 8 Hz ) , 8. 10 (1H, d, J = 7. 8 Hz) , 8. 52 (1H, d, J = 7. 5 Hz) , 8. 63 (1H, d, J = 4. 5 Hz) , 9. 69 (1H, d, J = 7. 8 Hz) , 13. 29 (1H, s) .  
mass : 365 (M+1) +.

5

実施例 9 8

7 - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 - (2 - シクロペンチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イル) キノキサリン - 2 (1H) - オン

10 実施例 8 3 - 4) で得られた化合物 (4 - (N - ベンジル - 3 - ピロリジニル) - 2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) アニリン) を用い、実施例 8 8 に準じた方法で目的化合物を合成した。

(製造法 B - 1)

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 21 - 2. 46 (10H, m) , 3. 20 - 3. 40 (2H, m) , 3. 44 - 3. 51 (2H, m) , 4. 14 - 4. 33 (2H, m) , 4. 42 - 4. 59 (1H, m) , 4. 81 - 4. 86 (3 H, m) , 9. 55 - 9. 64 (1H, m) , 12. 78 (1H, s) , 13. 59 (1H, s) .  
mass : 523 (M+1) +.

20

実施例 9 9

実施例 9 8 の化合物を用い実施例 8 4 の方法に準じて目的化合物を合成した。

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 21 - 2. 41 (10H, m) , 3. 50 - 3. 69 (2H, m) , 3. 79 - 3. 85 (2H, m) , 3. 99 - 4. 09 (1H, m) , 4. 70 - 4. 90 (1H, m) , 7. 15 - 7. 22 (1 H, m) , 7. 30 - 7. 39 (1H, m) , 7. 56 (1H, t, J = 5. 4 Hz) , 7. 85 - 8. 01 (2H, m) , 9. 46 - 9. 54 (1H, m) .

実施例 10 0

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

120

実施例 9 8 の方法に準じて目的化合物を合成した（製造法 B - 1）。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1. 00-3. 20 (2H, m), 3. 20  
 - 3. 40 (2H, m), 3. 60-3. 75 (2H, m), 4. 19-4. 2  
 8 (1H, m), 4. 80-5. 00 (1H, m), 7. 30-7. 75 (3H,  
 5 m), 7. 80-8. 20 (2H, m), 9. 48-9. 60 (1H, m), 1  
 3. 40 (1H, s) .  
 mass : 515 (M+1)<sup>+</sup>.

以下の実施例 101～106 の化合物はそれぞれ実施例 9 8 及び実施例 9 9 の方  
 10 法に準じて合成した（製造法 B - 1）。

### 実施例 101

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 78-1. 90 (1H, m), 2. 2  
 2-2. 45 (1H, m), 2. 45-2. 59 (1H, m), 2. 78-2.  
 15 87 (1H, m), 2. 87 (1H, t, J=9. 0Hz), 3. 16-3. 5  
 0 (2H, m), 3. 66 (1H, d, J=5. 4Hz), 4. 72 (1H, d  
 d, J=9. 3Hz, 18. 9Hz), 7. 21-7. 40 (6H, m), 7.  
 45-7. 68 (1H, m), 7. 69 (1H, t, J=7. 5Hz), 8. 01  
 - 8. 14 (2H, m), 9. 54 (1H, t, J=6. 0Hz) .  
 20 mass : 537 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 102

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 99-2. 03 (1H, m), 3. 0  
 9-3. 38 (2H, m), 3. 45-3. 56 (2H, m), 3. 56-3.  
 25 70 (2H, m), 4. 72 (1H, dd, J=9. 6Hz, 19. 5Hz),  
 7. 27 (1H, s), 7. 44 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 68 (1  
 H, t, J=7. 8Hz), 8. 04-8. 10 (2H, m), 9. 44-9.  
 53 (1H, m), 9. 52 (1H, d, J=7. 5Hz), 12. 90 (1H,  
 s) .

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

121

mass : 447 (M+1) <sup>+</sup>.

### 実施例103

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 16-1. 96 (10H, m), 2. 5 10-2. 27 (2H, m), 2. 80-3. 17 (2H, m), 3. 21-3. 53 (4H, m), 4. 74 (1H, dd, J=8. 4Hz, 17. 7Hz), 7. 32-7. 44 (1H, m), 7. 71 (1H, t, J=7. 5Hz), 8. 05-8. 17 (2H, m), 9. 54-9. 57 (1H, m), 12. 80 (1H, brs).  
mass : 529 (M+1) <sup>+</sup>.

### 実施例104

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 22-1. 99 (9H, m), 1. 99-2. 35 (2H, m), 2. 49-2. 61 (1H, m), 2. 87 (1H, t, J=8. 4Hz), 2. 77-2. 90 (1H, m), 3. 31-3. 67 (3H, m), 4. 23-4. 32 (1H, m), 4. 68 (1H, brs), 7. 20-7. 46 (7H, m), 7. 63 (1H, t, J=8. 1Hz), 8. 02-8. 09 (2H, m), 9. 54 (1H, d, J=8. 1Hz), 12. 78 (1H, brs).  
mass : 553 (M+1) <sup>+</sup>.

### 実施例105

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 82-2. 05 (6H, m), 2. 05-2. 57 (5H, m), 3. 01-3. 66 (4H, m), 4. 24-4. 25 (1H, m), 7. 28 (1H, s), 7. 42 (1H, d, J=6. 6Hz), 7. 60-7. 64 (1H, m), 8. 02-8. 11 (1H, m), 8. 12 (1H, d, J=8. 4Hz), 9. 31-9. 53 (2H, m), 9. 54 (1H, d, J=6. 3Hz), 12. 87 (1H, brs).  
mass : 463 (M+1) <sup>+</sup>.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

122

実施例 106

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 17 – 1. 96 (9H, m), 2. 2  
 2 – 2. 49 (2H, m), 3. 38 – 3. 58 (2H, m), 4. 24 – 4.  
 5 28 (1H, m), 4. 67 – 4. 68 (1H, m), 7. 28 – 7. 41 (2  
 H, m), 7. 63 (1H, t, J = 7. 8 Hz), 8. 02 – 8. 10 (2H,  
 m), 9. 54 (1H, d, J = 8. 1 Hz), 12. 77 (1H, b r s) .  
 mass : 545 (M+1) +.

10 実施例 107

3-[3-オキソ-2-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ヒドロキシメチル)  
 エチル]-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノ  
 キサリン-2 (1H) -オン

1) 2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロパノール  
 15 3, 3, 3-トリフルオロビルビン酸エチル 7. 22 g (42. 4 mmol) の  
 エタノール溶液 50 ml に、N-メチルヒトロキソルアミン塩酸塩 3. 90 g (4  
 6. 7 mmol) 及び酢酸ナトリウム 3. 83 g (46. 7 mmol) を加え、  
 室温下終夜攪拌した。不溶物をろ別後、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒ  
 ドロフランに溶かし、リチウムアルミニウムヒドリドを過剰量加え、2時間加熱  
 20 還流した。室温に冷却後、硫酸ナトリウムを加え、30分間攪拌し、フッ素化カ  
 リウム水溶液をさらに加え30分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減  
 圧濃縮して標題化合物を得た。

2) 上記のアミノアルコール 269 mg (2. 08 mmol) のジクロロメタン  
 25 溶液 10 ml にイミダゾール及び t-ブチルジメチルシリルクロリドを小過剰加  
 え、室温下 1 時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、水で分液し、有  
 機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して、シリル保護体を  
 黄色油状物として得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

123

3) 2) で得られたアミンを原料として用い実施例28と同様の反応を行い、実施例107の化合物を黄色粉体として得た。

(製造法B-1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4. 02-4. 18 (2H, m), 5. 1  
 5 9-5. 26 (1H, m), 7. 02-7. 07 (1H, m), 7. 22-7.  
 23 (1H, m), 7. 26-7. 36 (1H, m), 7. 60 (1H, t, J  
 =7. 5Hz), 7. 88 (1H, d, J=6. 6Hz), 7. 98 (1H, d  
 d, J=1. 5Hz, 7. 5Hz), 9. 92 (1H, br s).  
 mass : 408 (M+1)<sup>+</sup>.

10

### 実施例108

実施例28と同様にして目的化合物を合成した(製造法B-1)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 4. 78 (2H, t, J=16. 2Hz),  
 7. 40-7. 46 (2H, m), 7. 62 (1H, t, J=7. 9Hz), 7.  
 15 72 (1H, t, J=7. 2Hz), 8. 14-8. 30 (2H, m), 9. 6  
 0 (1H, d, J=7. 4Hz), 12. 78 (1H, br s).  
 mass : 428 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例109

20 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロイソチアゾロ[4,  
5-b]ピリジン-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン  
 1) エチル(3-フルオロー-2-ヨードピリジン-4-イル)オキソアセテート

25 ジイソプロピルアミン390μl (2. 78mmol) のテトラヒドロフラン溶  
 液10mlに-78℃にてn-ブチルリチウム(1. 59Mヘキサン溶液)1.  
 75ml (2. 78mmol) を加え、0℃に昇温後30分間攪拌した。再び-  
 78℃に冷却し、P. Rocca (Tetrahedron 49, 49-64 (1  
 993)) らの方法に従って合成した3-フルオロー-4-ヨードピリジン500m  
 g (2. 24mmol) のテトラヒドロフラン溶液4mlを加えて、1. 5時間

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

124

攪拌した。この反応液をシュウ酸ジエチル 900 μl (6. 63 mmol) のテトロヒドロフラン溶液 10m1 に -78°C にて攪拌下滴下し、室温まで昇温させ、20 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカ 5 ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル、3 : 2) で精製し、標題化合物を 659 mg を得た。

2) 上記のケトエステルを用い、実施例 28 の方法と同様にして反応を行い実施例 109 の化合物を黄色固体として得た。

10 (製造法 B-1)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 70 – 1. 78 (2H, m), 1. 85  
 – 2. 00 (4H, m), 2. 08 – 2. 17 (2H, m), 4. 87 (1H, m), 7. 42 – 7. 49 (2H, m), 7. 66 (1H, t, J = 8. 0 Hz), 8. 13 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 8. 90 (1H, d, J = 7. 3 Hz), 15 9. 28 (1H, d, J = 7. 3 Hz), 12. 99 (1H, b r s).  
 mass : 365 (M+1)<sup>+</sup>.

### 実施例 110

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-7-イル)-5-ヒドロキシキノキサリン-2 (1H)-オン 20

1) 3-(3-ヨード-2-フルオロフェニル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルオキシキノキサリン-2 (1H)-オン

25 実施例 88-2) で得られた化合物 (3-(3-ヨード-2-フルオロフェニル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-5-ヒドロキシキノキサリン-2 (1H)-オン) 7. 0 g のテトロヒドロフラン溶液 100m1 に 2-トリメチルシリルエトキメチルシクロリド 3. 2 g を加えた後、0°C にて水素化ナトリウム 760 mg (60%) を加え、室温で昇温させた後 1 時間攪拌した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

125

反応液を塩化アンモニウム水溶液に加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、10:1）で精製し、標題化合物を淡黄色アモルファスとして8.8 gを得た。

5

2) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-8-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ)キノキサリン-2-イル]安息香酸

1) 得られた化合物を用い、実施例28-2) の方法によりベンゼン環3位に10 メトキシカルボニル基を導入した後、定法により加水分解して標題化合物を得た。

3) 2) 得られたカルボン酸誘導体264 mg (0.471 mmol) のジクロロメタン溶液5 mL にトリエチルアミン150 μL 及びジメチルクロロイミダゾリウムクロリド100 mg を加え10分間攪拌した後、N-t-ブトキシカルボニルシクロベンチルヒドラジン112 mg を加え、室温下2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、水及び1N 塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、そして、減圧濃縮して、黄色油状物を得た。この化合物を4N 塩酸-ジオキサンを用いBOC基及び5位SEM基の脱保護を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、シクロベンチルヒドラジン誘導体を黄色固体として得た。この誘導体をジメチルホルムアミド5 mL に溶かし、封管中120°C にて2時間加熱した。反応液をヘキサン-酢酸エチル(1:1) 溶媒に加え、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、及び塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して、黄色固体70 mgを得た。定法により4N 塩酸ジオキサン中加熱して1位SEM基の脱保護を行い、実施例11 0の化合物を13 mg 得た。

(製造法B-2 b)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.63-2.04 (8H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 6.79-6.84 (2H, m), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.82 (1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

126

H, d, J = 7. 8 Hz), 9. 21 (1H, d, J = 8. 0 Hz), 10. 5  
 2 (1H, br s), 12. 61 (1H, br s) .  
 mass : (M+1) +.

5 以下の実施例 111～113 の化合物は実施例 110 の方法に準じて目的化合物  
 を合成した（製造法B-2b）。

#### 実施例 111

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 47 (3H, s), 6. 75-6. 85  
 (2H, m), 7. 26 (1H, t, J = 7. 7 Hz), 7. 35-7. 43 (1  
 10 H, m), 7. 81 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 8. 99 (1H, d, J =  
 7. 7 Hz), 10. 51 (1H, br s), 12. 60 (1H, br s) .  
 mass : 309 (M+1) +.

#### 実施例 112

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 50 (3H, s), 4. 98 (2H, s),  
 7. 15-7. 58 (4H, m), 7. 52 (1H, t, J = 7. 7 Hz), 7.  
 82 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 8. 19 (1H, d, J = 7. 7 Hz),  
 11. 70 (1H, br s), 12. 82 (1H, br s) .  
 mass : 323 (M+1) +.

20

#### 実施例 113

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2. 74 (3H, s), 3. 45 (3H, s),  
 7. 20-7. 30 (3H, m), 7. 46 (1H, t, J = 7. 7 Hz), 7.  
 82 (1H, d, J = 7. 7 Hz), 9. 02 (1H, d, J = 7. 7 Hz),  
 25 10. 22 (1H, br s), 12. 73 (1H, br s) .  
 mass : 307 (M+1) +.

#### 実施例 114

9-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-3, 4-ジヒ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

127

ドロー 1, 4-ベンゾキサゼピン-5 (2H)-オン

1) 2, 6-ジプロモフェノール 5. 00 g のテトラヒドロフラン溶液 50 mL  
 に -78°C にて n-ブチルリチウム 12. 5 mL (1. 6 M ヘキサン溶液) を攪拌しながら加え、0°C に昇温した。反応液に 2-トリメチルシリルエトキシメチルクロリド 3. 86 mL を加えて、室温にて攪拌した。この反応混合物を、-78°C 下 n-ブチルリチウム 13. 6 mL を加えたテトロヒドロフラン溶液 50 mL に滴下して加え、同温にてさらに 20 分間攪拌した。この反応混合物を、-78°C 下 シュウ酸ジエチル 8. 10 mL のテトロヒドロフラン溶液 50 mL に攪拌しながら加え、室温に昇温後 30 分攪拌を続けた。反応液を塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化アンモニウム及び水で洗浄し、そして、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、ケトエステル誘導体を 7. 54 g 得た。

2) 上記化合物 7. 54 g のトルエン溶液 50 mL に 1, 2-フェニレンジアミン 2. 3 g 及び酢酸 1 mL を加え、1 時間加熱還流した。0°C にて反応混合物にエーテルを加えて得られた固体をろ取り、キノキサリノン誘導体を 1. 91 g 得た。この化合物をテトラヒドロフラン 500 mL に溶かし、室温にて水素化ナトリウム (60%, 1. 0 g) 及び 2-トリメチルシリルエトキシメチルクロリド 8. 6 mL を加え、1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水及び塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して SEM 基保護体を得た。

3) 2) で得られた化合物をジメチルホルムアミド 20 mL - メタノール 20 mL 混合溶媒に溶かし、炭酸水素ナトリウム 1. 26 g を加えて、系内を窒素置換した。窒素気流下、酢酸パラジウム (II) 250 mg 及び 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 920 mg を反応液に加えた後、系内を一酸化炭素 (4 atm) で置換した。反応液を 100°C にて 17 時間加温した。室温に戻した後セライトろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えた。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣を酸処理後、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

128

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、2' -ヒドロキシー-3' -メトキシカルボニル誘導体を1. 59 g 得た。

4) 3) の化合物1. 19 g をテトラヒドロフラン-メタノール溶媒中1 N水酸化ナトリウム水溶液にて加水分解して、2' -ヒドロキシー-3' -カルボキシ誘導体1. 05 gを得た。

5) 4) の化合物20 mg のクロロホルム溶液1. 5 ml に、1-アミノ-2-エタノール、1-ヒドロキシベンズトリアゾール一水和物及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩をそれぞれ小過剰量加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、アミド誘導体13. 2 mgを得た。

6) 5) の化合物13. 2 mg のクロロホルム溶液1 ml にアゾジカルボン酸ジエチル及びトリフェニルホスフィンを小過剰量加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、ベンゾテトラヒドロオキセピノン誘導体9. 5 mgを得た。

7) 6) の化合物8. 0 mg を用い、定法により4 N 塩酸ジオキサンにて1-S EM基の脱保護を行い、実施例114の化合物を1. 2 mg 得た。

(製造法C)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3. 65 (2H, q, J=6. 3 Hz), 3. 78 (2H, t, J=6. 3 Hz), 7. 02 (1H, t, J=7. 8 Hz), 7. 31-7. 37 (2H, m), 7. 57 (1H, m), 7. 80 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 98 (1H, d, J=7. 8 Hz), 8. 06 (1H, d, J=7. 8 Hz), 9. 21 (1H, t, J=6. 3 Hz), 12. 62 (1H, b r s) .

mass : 308 (M+1)<sup>+</sup>.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

129

実施例 1159-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1, 2, 3,4-テトラヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オン

1) 実施例 114-4) の化合物及び N-t-ブトキシカルボニルエチレンジア  
5 ミンを原料に用い、実施例 114-5) と同様に反応してアミド誘導体を得た後、  
塩酸-メタノールにて BOC 基を除去してアミド誘導体を合成した。

2) 1) のアミド誘導体 53 mg のジメチルホルムアミド溶液 5 ml にジイソプロピルエチルアミン 40  $\mu$ l を加え、封管中 120°C 終夜加熱した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、ベンゾテトラヒドロジアゼビノン誘導体を 13 mg 得た。

10 3) 2) の化合物 13 mg を 4N 塩酸ジオキサンにて定法により SEM 基を除去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製後、実施例 115 の化合物 15 を 3.9 mg 得た。

(製造法 B-5)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 3.25-3.45 (4H, m), 6.55 (1H, br s), 6.74 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 8.09 (1H, br s), 12.39 (1H, br s).  
mass : 307 (M+1)<sup>+</sup>.

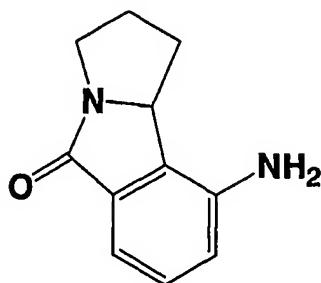
参考例 19-アミノ-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イ

25 ソインドール-5-オン

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

130

1) 1 - (2 - クロロ - 3 - ニトロベンゾイル) ピロール

2 - クロロ - 3 - ニトロ安息香酸 2 g (10. 0 mmol) と塩化チオニル (3. 0 m l) を室温にて混合し、反応液に 4 - ジメチルアミノピリジン 122 mg (1. 00 mmol) を加え、反応液を 12 時間還流した。反応液を濃縮し酸クロライドの粗生成物を得た。ピロール 3. 5 m l (50. 0 mmol) とトリエチルアミン 7. 0 m l (50. 0 mmol) の塩化メチレン (80 m l) 溶液に上記酸クロライドを室温にて加え、反応液を同温度にて 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、そして、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル、1 : 0 ~ 7 : 3) にて精製し、標題化合物を黄色油状物として 2. 43 g を得た。

15) 2) 9 - ニトロ - 5 H - ピロロ [2, 1 - a] イソインドール - 5 - オン

1) で得られた黄色油状物 2. 40 g (9. 60 mmol) のジメチルアセトアミド (180 m l) 溶液に酢酸カリウム 1. 80 g (19. 2 mmol) を加えて、系内を窒素で置換した。反応液にテトラキストリフェニルホスфинパラジウム 1. 10 g (0. 960 mmol) を室温で加え、130°C で反応液を 1 晚攪拌した。反応液を酢酸エチル - エーテル (1 : 2) で希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、そして、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - クロロホルム、1 : 0 ~ 1 : 1) で精製し、標題化合物を褐色固体として 2. 24 g を得た。

25)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6. 34 (1H, t,  $J = 3. 2 \text{ Hz}$ ), 7. 1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

131

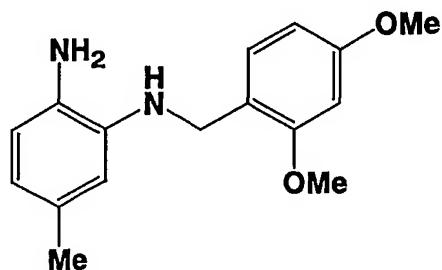
0 (1H, dd, J = 3. 3 Hz, 0. 85 Hz), 7. 21 (1H, m), 7. 35 (1H, dd, J = 8. 3 Hz, 7. 3 Hz), 7. 94 (1H, dd, J = 7. 3 Hz, 1. 0 Hz), 8. 28 (1H, dd, J = 8. 5 Hz, 1. 0 Hz).

5

3) 2) で得られたの化合物 2. 24 g のメタノールーテトラヒドロフラン (1 : 1) 80 mL 溶液に 10 % パラジウム炭素触媒 0. 200 g を室温で加え、反応液を水素気流下、室温にて 12 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、1 : 0 ~ 98 : 2 ~ 95 : 5) にて精製し、参考例 1 の化合物を褐色固体として 1. 03 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0. 80 - 0. 93 (1H, m), 2. 10 - 2. 30 (2H, m), 2. 43 - 2. 51 (1H, m), 3. 18 - 3. 24 (1H, m), 3. 38 - 3. 47 (1H, m), 4. 50 (1H, dd, J = 10 Hz, 5. 5 Hz), 5. 34 (2H, s), 6. 72 (1H, d, J = 7. 9 Hz), 6. 76 (1H, d, J = 7. 4 Hz), 7. 11 (1H, t, J = 7. 6 Hz).

## 20 参考例 2

2-(2, 4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-メチルアニリン

25 3-フルオロ-4-ニトロトルエン 0. 832 g の 1-メチル-2-ピロリジノ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

132

ン溶液 5. 0 m l に 2, 3-ジメトキシベンジルアミン 1. 0 5 g 及び炭酸カリウム 1. 5 2 g を加え、 1 2 0 ℃ にて反応液を 4 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、 有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、 硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた黄色油状物をエタノール 1 0 0 m l に溶かし、 5 水 5 0 m l 、 飽和塩化アンモニウム水溶液 5 0 m l 及び鉄粉 3 5 2 g を加え、 激しく攪拌しながら反応液を 3 時間加熱還流した。不溶物を濾別後、 濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶かし、 有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、 硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、 濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、 3 : 1 ~ 2 : 1) にて精製し、 更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標題化合物を 0. 9 8 0 g 10 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1. 6 3 - 1. 9 9 (m, 6 H), 1. 9 7 - 2. 1 1 (m, 2 H), 2. 2 5 (s, 3 H), 2. 4 6 (s, 3 H), 3. 15 3 2 (br s, 2 H), 3. 7 6 (s, 3 H), 3. 8 0 (s, 1 H), 3. 8 3 (s, 3 H), 3. 9 7 (s, 3 H), 4. 2 1 (s, 1 H), 4. 5 7 - 4. 8 8 (m, 3 H), 5. 5 0 (s, 2 H), 6. 3 5 (dd, 1 H, J = 8. 3 Hz, 2. 2 Hz), 6. 4 3 - 6. 6 0 (m, 4 H), 6. 5 2 (d, 1 H, J = 2. 1 Hz), 6. 6 2 (d, 1 H, J = 7. 5 Hz), 6. 9 6 (d, 1 H, J = 8. 2 Hz), 7. 1 3 - 7. 3 0 (m, 2 H), 7. 2 0 (d, 1 H, J = 7. 7 Hz), 7. 5 8 (t, 1 H, J = 8. 1 Hz), 7. 7 6 (d, 1 H, J = 8. 2 Hz), 7. 9 4 (dd, 1 H, J = 1. 5 8 Hz, 7. 7 Hz), 8. 6 3 (d, 1 H, J = 8. 0 Hz).

## 25 産業上の利用可能性

本発明によれば、 本発明化合物は、 がん細胞に対して顕著な増殖阻止作用を示すことから、 がん患者の治療を目的とする新規 Cd k 4 及び／又は Cd k 6 阻害剤を提供することができる。

特許出願人 萬有製薬株式会社

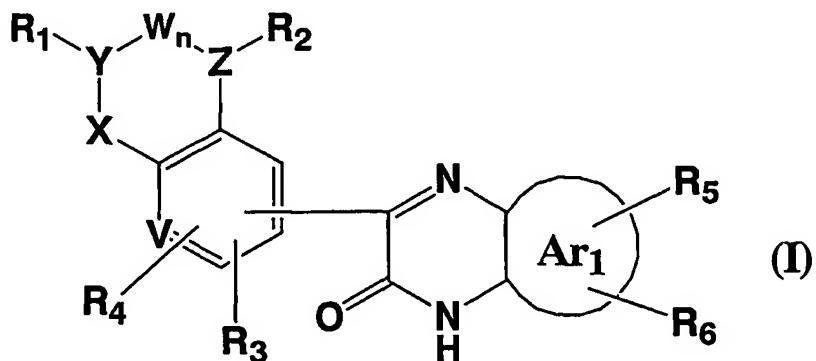
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

133

## 請 求 の 範 囲

1. ピラジノン誘導体である一般式 (I) :



5 [式中、

Ar<sub>1</sub>は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、

Xは、CO、SO、SO<sub>2</sub>又はNCOR（ここで、Rは、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基〔該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示す）を示し、

Yは、CH又はNを示し、

10 Zは、CH、C、N、S又はO（ここで、ZがCを示すとき、Zは、R<sub>2</sub>と一緒にになって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、Zは、R<sub>2</sub>と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、XがCOであって、Y及びZが同時にCHの場合を除く）、

Vは、CH又はNを示し、

15 W<sub>n</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-（ここで、n=0、1、2、3、又は4であり；そして、n>0のとき、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-中の1個若しくは2個の水素原子が同一若しくは異なる低級アルキル基（R<sub>w</sub>）で置換されてもよく；また、n>0のとき、R<sub>w</sub>は、R<sub>1</sub>、Y及びW<sub>n</sub>と一緒に、又は、R<sub>2</sub>、Z及びW<sub>n</sub>と一緒に、或い

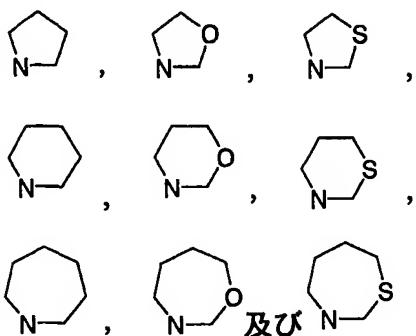
は、もう1個のR<sub>w</sub>及びW<sub>n</sub>と一緒に、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を形成してもよい)を示し、

- R<sub>1</sub>は、水素原子を示すか；
- 或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）を示すか；
- 或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；
- 或いは、<置換基群β>より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び<置換基群β>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、
- R<sub>2</sub>は、水素原子又は低級アルキル基（該低級アルキル基は、水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示すか；
- 或いは、n = 0のとき、結合するZ、Y及びR<sub>1</sub>とともに、Y及び／又はZとは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

135



からなる群より選択される 5 員環ないし 7 員環の飽和脂肪族複素環基（該飽和脂肪族複素環基は、<置換基群  $\alpha$ >より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選択

5 される置換基 {該置換基は、<置換基群  $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい} を、 1 個若しくは 2 個以上有してもよい）を形成し（但し、Z が C を示すとき、Z は、R<sub>2</sub> と一緒にになって、CO を形成し； また、Z が S 又は O を示すとき、Z は、R<sub>2</sub> と一緒にになって、それぞれ S 又は O を形成する）。

10 R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、若しくはアミノ基、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、<置換基群  $\alpha$ >及び<置換基群  $\gamma$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有してもよい）を示し、

15 R<sub>5</sub> 及び R<sub>6</sub> は、同一又は異なって、水素原子；<置換基群  $\alpha$ >及び<置換基群  $\gamma$ >より選択される置換基；式：Y<sub>1</sub>—W—Y<sub>2</sub>—R<sub>p</sub>

{ここで、

20 R<sub>p</sub> は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基〔該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は該アリール基は、<置換基群  $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有してもよい〕を示すか；或いは、<置換基群  $\delta$ >より選択される芳香族複素環基又は<置換基群  $\varepsilon$ >より選択される脂肪族複素環基を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N R<sub>q</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>q</sub>、N(R<sub>q</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>r</sub>、N(R<sub>q</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>q</sub>)、C ONR<sub>q</sub>、N(R<sub>q</sub>)CO、N(R<sub>q</sub>)CONR<sub>r</sub>、N(R<sub>q</sub>)COO、N(R<sub>q</sub>)CSO、N(R<sub>q</sub>)COS、C(R<sub>q</sub>)=CR<sub>r</sub>、C≡C、CO、CS、OC(O)、OC(O)NR<sub>q</sub>、OC(S)NR<sub>q</sub>、SC(O)、SC(O)NR<sub>q</sub>又はC(O)O(ここで、R<sub>q</sub>及びR<sub>r</sub>は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す)を示し、

Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す}；

10 或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有していてもよい）、

15 又は<置換基群β>より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又はC<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基を有していてもよい）を示し、

20 ここで、<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>、及び<置換基群ε>は、下記の通りである。

<置換基群α>：

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルス

ルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファンイル基

<置換基群 $\beta$ >：

5 ピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基

<置換基群 $\gamma$ >：

10 ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基

<置換基群 $\delta$ >：

15 イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基

<置換基群 $\varepsilon$ >：

25 イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基

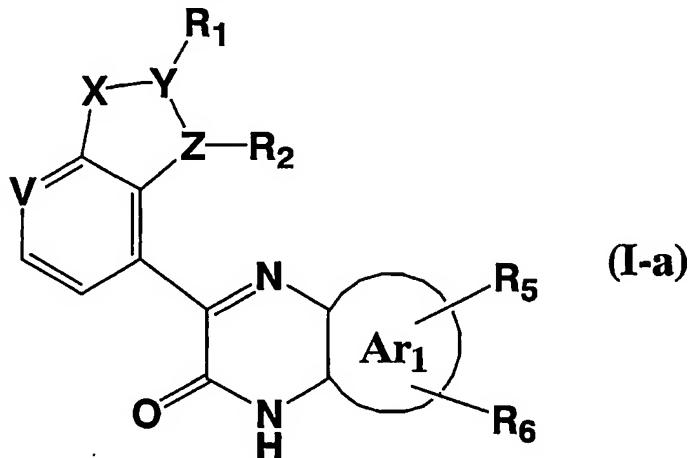
] で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

138

## 2. 該ピラジノン誘導体が、式 (I-a) :



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、  
5 請求項1と同義である)で表される、請求項1記載の化合物又はその医薬上許容  
される塩若しくはエステル。

3. <置換基群 $\alpha$ >が、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、低級アルコキシ基、低級アルコキカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基であり、  
10 <置換基群 $\beta$ >が、ピロリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリニル基であり、かつ、  
<置換基群 $\gamma$ >が、ヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である、  
請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

15

4.  $\text{Ar}_1$ が、フェニル基、ピリジル基、又はピリミジニル基であり、  
 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ が、同一又は異なって、水素原子；  
<置換基群 $\alpha$ >及び<置換基群 $\gamma$ >から選択される置換基；  
式： $\text{Y}_1-\text{W}-\text{Y}_2-\text{R}_p$  (ここで、 $\text{R}_p$ は、低級アルキル基又はフェニル基〔該フェニル基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい〕であり、 $\text{W}$ は、単結合、酸素原子、又はスルホニル基であり、 $\text{Y}_1$ 及び $\text{Y}_2$ は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基で

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

139

ある) ;

又は、<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環(該脂肪族複素環は、低級アルキル基; C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換される低級アルキル基; 又はC<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基を有していてもよい)である、請求項3記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

5. Xが、COであり、かつ、Yが、Nである、請求項4記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10

6. R<sub>1</sub>が、低級アルキル基(該低級アルキル基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい)であるか;

或いは、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルケニル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基(該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに/又は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか;

或いは、<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは脂肪族複素環(該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに/又は、フェニル基及び<置換基群 $\beta$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基である、請求項5記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

7. Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、CHである、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

140

8. Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、Nである、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

5 9. Zが、CHであり、Vが、CHであり、かつ、R<sub>2</sub>が、水素原子である、請求項6の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10. Zが、R<sub>2</sub>と一緒にになってCOを形成し、かつ、Vが、CHである、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10

11. Ar<sub>1</sub>が、フェニル基又はピリジル基であり；

Xが、COであり；Yが、Nであり；Zが、N又はSであり；Vが、CHであり；

R<sub>1</sub>が、低級アルキル基（該低級アルキル基は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）であるか；

或いは、C<sub>5</sub>—C<sub>6</sub>シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、<置換基群α>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか；

或いは、<置換基群β>より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群α>より選択される置換基、並びに／又は、フェニル基及び<置換基群β>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基であり；かつ、

R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>が、同一又は異なって、水素原子；

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

141

<置換基群 $\alpha$ >及び<置換基群 $\gamma$ >から選択される置換基；

式： $Y_1 - W - Y_2 - R_p$

(ここで、

$R_p$ は、低級アルキル基又はフェニル基〔該フェニル基は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい〕であり、

$W$ は、単結合又は酸素原子であり、

$Y_1$ 及び $Y_2$ は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基である)；又は<置換基群 $\beta$ >より選択されるNを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環(該脂肪族複素環は、低級アルキル基； $C_5-C_6$ シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換された低級アルキル基；又は $C_5-C_6$ シクロアルキル基を有していてもよい)である、請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

15 12. <置換基群 $\alpha$ >が、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

<置換基群 $\beta$ >が、ピロリル基、ピロリジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、かつ、

<置換基群 $\gamma$ >が、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基である、

請求項11記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

142

13. 該ピラジノン誘導体が、  
9-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1, 2, 3,  
9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン、  
5 9-(3-オキソ-6, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン、  
3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-7-メチルキノキサリン-2(1H)-オン、  
10 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、  
3-(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、  
3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、  
15 7-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、  
7-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、  
20 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン、  
5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2(1H)-オン、  
25 5-ヒドロキシ-3-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2(1H)-オン、  
3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)ピリド[3, 4-b]ピラジン-3-(4H)-オン、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

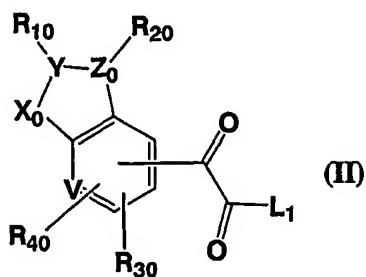
143

3 - (2 - シクロペンチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イル) ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3 - (4H) - オン、  
 7 - (ピロリジン - 3 - イル) - 3 - [2 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル)  
 - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イル]  
 5 キノキサリン - 2 (1H) - オン、  
 3 - [3 - オキソ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (ヒドロキシメチル)  
 エチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイソチアゾール - 7 - イル] キノキサリン - 2 (1H) - オン、  
 3 - (2 - シクロペンチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロイソチアゾロ [4,  
 10 5 - b] ピリジン - 7 - イル) キノキサリン - 2 (1H) - オン、又は  
 3 - (2 - シクロペンチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インダゾール - 7 - イル) - 5 - ヒドロキシキノキサリン - 2 (1H) - オンである、請求項 2 記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。  
 15 14. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1ないし 13 いずれか 1 項記載のピラジノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。  
 15. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1ないし 13 いずれか 1 項記載のピラジノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、Cdk 4 及び／又は Cdk 6 阻害剤  
 20 16. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1ないし 13 いずれか 1 項記載のピラジノン誘導体 1 種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。  
 25 17. 請求項 1 記載の一般式 (I) で表されるピラジノン誘導体 (n = 0 の場合) の製造方法であって、  
 \* 一般式 (II) :

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

144



〔式中、

X<sub>0</sub>は、CO、SO、SO<sub>2</sub>又はNCOR<sub>0</sub>（ここで、R<sub>0</sub>は、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基 {該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい}を示す）を示し、

Yは、CH又はNを示し、  
10 Z<sub>0</sub>は、CH、C、N、S又はO（ここで、Z<sub>0</sub>がCを示すとき、Z<sub>0</sub>は、R<sub>2</sub><sub>0</sub>と一緒にになって、COを形成し；また、Z<sub>0</sub>がS又はOを示すとき、Z<sub>0</sub>は、R<sub>2</sub><sub>0</sub>と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、X<sub>0</sub>がCOであって、Y及びZ<sub>0</sub>が同時にCHの場合を除く）、

Vは、CH又はNを示し、  
15 L<sub>1</sub>は脱離基を示し、  
R<sub>10</sub>は、水素原子を示すか；  
或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）を示すか；  
20 或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される置換基、並びに／又は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

145

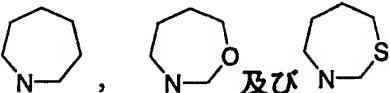
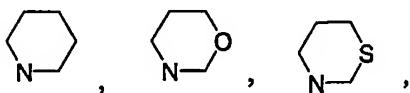
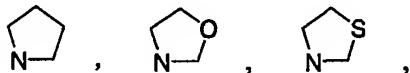
基を、1個若しくは2個以上有してもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、<置換基群 $\beta$ >より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂

肪族複素環は、<置換基群 $\alpha$ >より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び<置換基群 $\beta$ >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、

10  $R_{20}$ は、水素原子又は低級アルキル基（該低級アルキル基は、保護されていてもよい水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示すか；

或いは、 $n = 0$ のとき、結合する $Z_0$ 、Y及び $R_{10}$ とともに、Y及び／又は $Z_0$ とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基（該飽和脂肪族複素環基は、<置換基群 $\alpha_0$ >より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、及びアラルキル基からなる群より

20 選択される置換基（該置換基は、<置換基群 $\alpha_0$ >より選択される同一若しくは異なる1個若しくは2個以上の置換基で置換されていてもよい）を、1個若しくは2個以上を有していても良い）を形成し（但し、 $Z_0$ がCを示すとき、 $Z_0$ は、 $R_{20}$ と一緒にになって、COを形成し；また、 $Z_0$ がS又はOを示すとき、 $Z_0$ は、 $R_{20}$ と一緒にになって、それぞれS又はOを形成する）、

$R_{30}$ 及び $R_{40}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよい水酸基、若しくは保護されてもよいアミノ酸、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示し、

ここで、<置換基群 $\alpha_0$ >及び<置換基群 $\gamma_0$ >は、下記の通りであり、<置換基群 $\beta$ >は、請求項1と同義である。

<置換基群 $\alpha_0$ >：

保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基

<置換基群 $\gamma_0$ >：

保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基

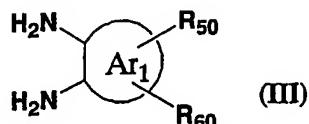
]で表される化合物と、

一般式（III）：

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

147



〔式中、

A<sub>r</sub><sub>1</sub>は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又は  
5 ピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラ  
ジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、

R<sub>50</sub>及びR<sub>60</sub>は、同一又は異なって、水素原子；

<置換基群α<sub>0</sub>>及び<置換基群γ<sub>0</sub>>より選択される置換基；

式：Y<sub>1</sub>—W—Y<sub>2</sub>—R<sub>p0</sub>

(ここで、

10 R<sub>p0</sub>は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキ  
ル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基 {該低級アルキ  
ル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は  
該アリール基は、<置換基群α<sub>0</sub>>より選択される同一若しくは異なる置換基を  
1個若しくは2個以上有していてもよい} を示すか；或いは、<置換基群δ>よ  
り選択される芳香族複素環基又は<置換基群ε>より選択される脂肪族複素環基  
15 を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N  
R<sub>q0</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sub>q0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sub>r0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)SO<sub>2</sub>、CH(OR<sub>q</sub>)<sub>0</sub>、CONR<sub>q0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)CO、N(R<sub>q0</sub>)CONR<sub>r0</sub>、N(R<sub>q0</sub>)COO、  
20 N(R<sub>q0</sub>)CSO、N(R<sub>q0</sub>)COS、C(R<sub>q0</sub>)=CR<sub>r0</sub>、C≡C、CO、  
CS、OC(O)、OC(O)NR<sub>q0</sub>、OC(S)NR<sub>q0</sub>、SC(O)、SC(O)  
NR<sub>q0</sub>又はC(O)O {ここで、R<sub>q0</sub>及びR<sub>r0</sub>は、水素原子、低級アルキル基、  
アリール基又はアラルキル基を示す} 示し、

Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低  
25 級アルキレン基を示す)；

或いは、C<sub>3</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルキル基、C<sub>5</sub>—C<sub>8</sub>シクロアルケニル基及びアリール  
基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基 (該脂肪族若しくは

WO 02/02550

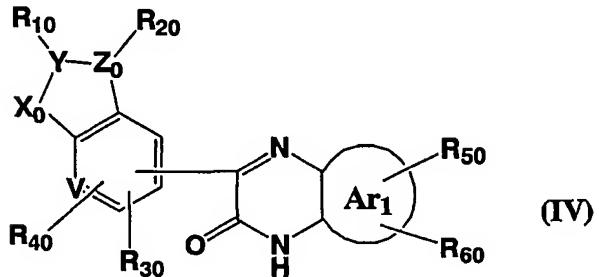
PCT/JP01/05545

148

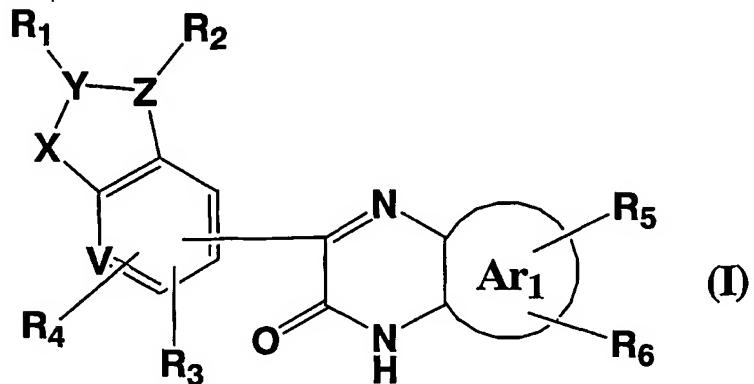
芳香族環状置換基は、低級アルキル基；  $C_3-C_8$  シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は  $C_3-C_8$  シクロアルキル基を有していてもよい)、

又は<置換基群  $\beta$ >より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環(該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基；  $C_3-C_8$  シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は  $C_3-C_8$  シクロアルキル基を有していてもよい)を示し、

ここで、<置換基群  $\alpha_0$ >及び<置換基群  $\gamma_0$ >は、前記の意味を有し、<置換基群  $\beta$ >、<置換基群  $\delta$ >及び<置換基群  $\varepsilon$ >は、請求項1と同義である]で表される化合物とを反応させ、一般式(IV)：



(式中、Ar<sub>1</sub>、X<sub>0</sub>、Y、Z<sub>0</sub>、V、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>及びR<sub>60</sub>、並びに<置換基群  $\alpha_0$ >、<置換基群  $\beta$ >、<置換基群  $\gamma_0$ >、<置換基群  $\delta$ >及び<置換基群  $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、適宜、上記式(IV)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I)：



[式中、Ar<sub>1</sub>、X、Y、Z、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>、並びに<置換基群  $\alpha$ >、<置換基群  $\beta$ >、<置換基群  $\gamma$ >、<置換基群  $\delta$ >、及び<置

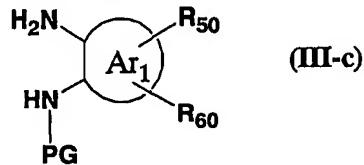
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

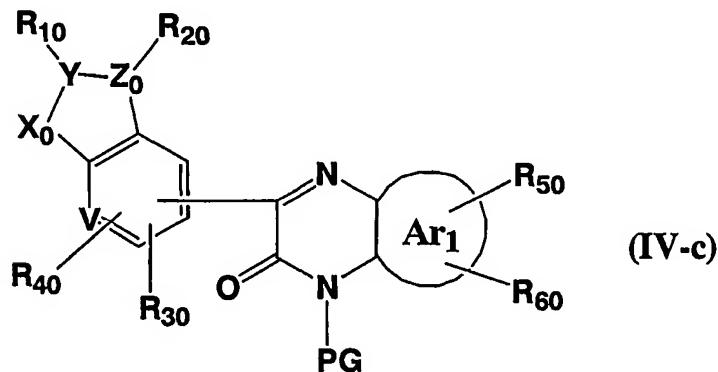
149

換基群  $\varepsilon$  >は、請求項 1 と同義である] で表される化合物を得るか、

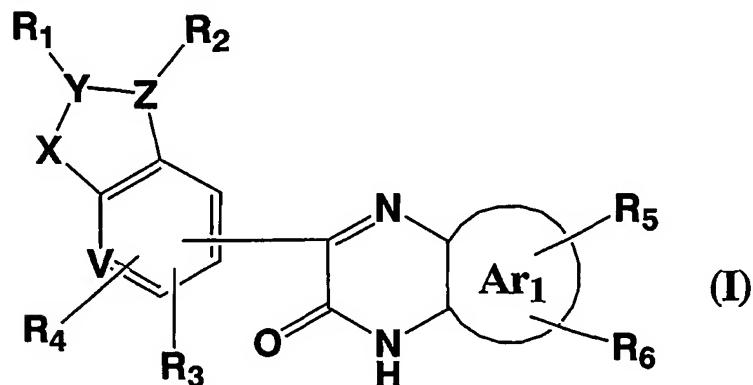
\* 或いは、上記式 (III) で表される化合物と、一般式 (III-c) :



(式中、PGは、アミノ基の保護基を示し、Ar<sub>1</sub>、R<sub>50</sub>及びR<sub>60</sub>、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する) で表される化合物とを反応させ、一般式 (IV-c) :



(式中、Ar<sub>1</sub>、X<sub>0</sub>、Y、Z<sub>0</sub>、V、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>、  
10 及びPG、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する) の化合物を位置選択的に  
得て、適宜、上記式 (IV-c) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I) :



[式中、Ar<sub>1</sub>、X、Y、Z、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>、並びに、  
15 <置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>、及び<置

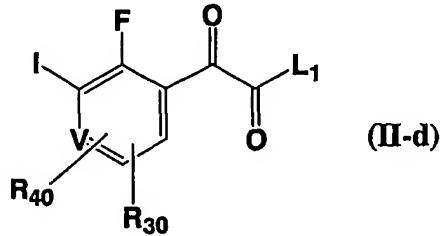
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

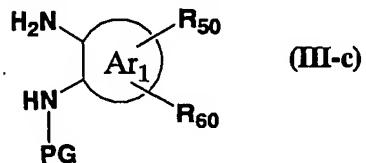
150

換基群  $\varepsilon$  >は、請求項 1 と同義である] で表される化合物を得る、  
ことを特徴とする製造方法。

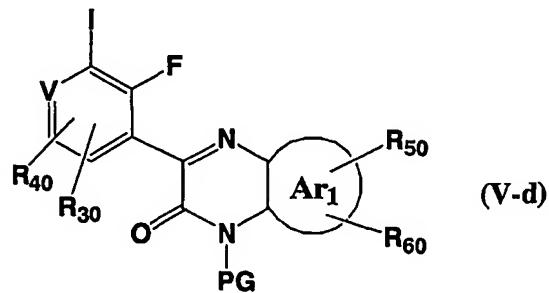
18. 請求項 1 記載の一般式 (I) で示されるピラジノン誘導体 ( $n = 0$  の場合)  
5 の製造方法であって、  
一般式 (I I - d) :



(式中、  $V$ 、  $R_{30}$ 、  $R_{40}$  及び  $L_1$ 、 並びに <置換基群  $\alpha_0$ > 及び <置換基群  $\gamma_0$ >、 は、請求項 17 と同義である) で表される化合物と、一般式 (III- c) :



10 (式中、  $A r_1$ 、  $R_{50}$ 、  $R_{60}$  及び  $P G$ 、 並びに <置換基群  $\alpha_0$ >、 <置換基群  $\beta$ >、  
<置換基群  $\gamma_0$ >、 <置換基群  $\delta$ >及び <置換基群  $\varepsilon$ >は、請求項 17 と同義で  
ある) で表される化合物とを反応させ、一般式 (V - d) :



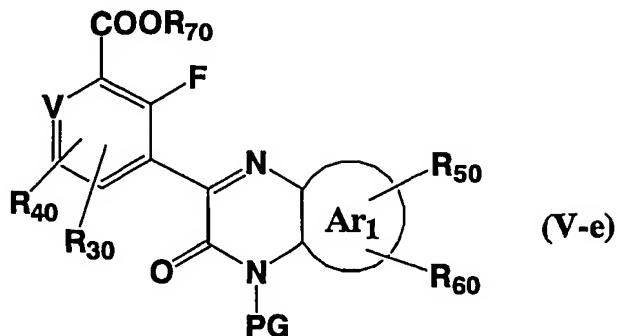
15 (式中、  $A r_1$ 、  $V$ 、  $R_{30}$ 、  $R_{40}$ 、  $R_{50}$ 、  $R_{60}$  及び  $P G$ 、 並びに <置換基群  $\alpha_0$ >、 <置換基群  $\beta$ >、 <置換基群  $\gamma_0$ >、 <置換基群  $\delta$ >及び <置換基群  $\varepsilon$ >は、  
前記の意味を有する) で表される化合物を得て、  
次に、上記式 (V - d) の化合物を、パラジウム触媒下、一酸化炭素と反応さ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

151

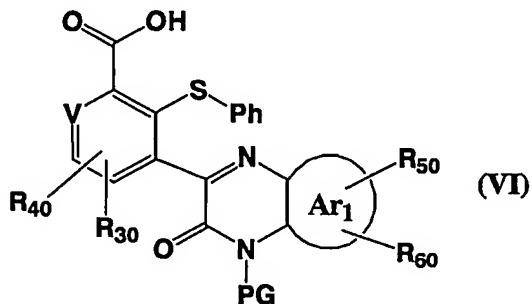
せて、一般式 (V-e) :



(式中、 $R_{70}$ は、低級アルキル基を示し、 $Ar_1$ 、 $V$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及びPG、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

次に、

\* (B-1) 上記式 (V-e) の化合物とベンジルチオールとを反応させて、スルフィド誘導体を得て、次に、このスルフィド誘導体中の安息香酸エステルを  
10 加水分解して、一般式 (VI) :

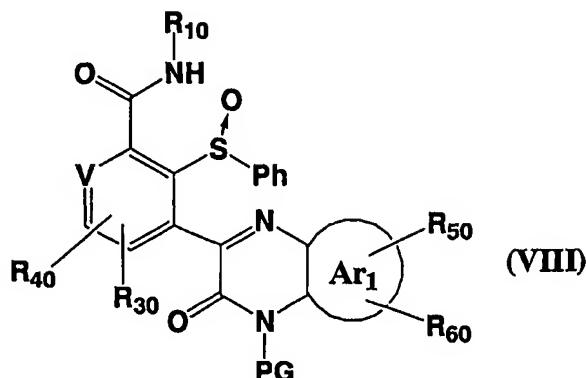


(式中、 $Ar_1$ 、 $V$ 、 $R_{30}$ 、 $R_{40}$ 、 $R_{50}$ 、 $R_{60}$ 及びPG、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

15 次に、上記式 (VI) の化合物と一般式 (VII) :

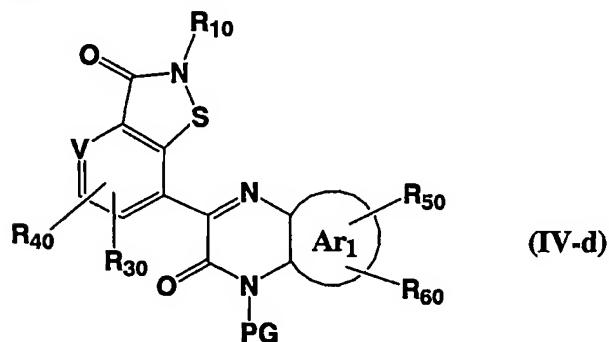


(式中、 $R_{10}$ は前記の意味を有する)で表されるアミン類との縮合後、得られた化合物を酸化反応にして、一般式 (VIII) :

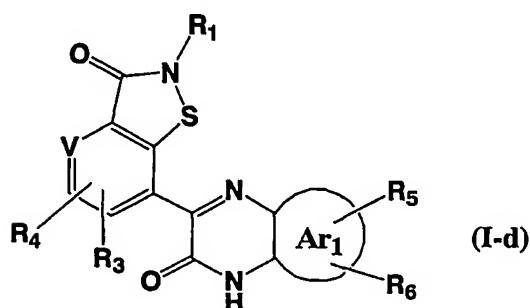


(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

5 次に、上記式(VIII)の化合物を酸性条件で分子内環化反応に付して、一般式(IV-d)：



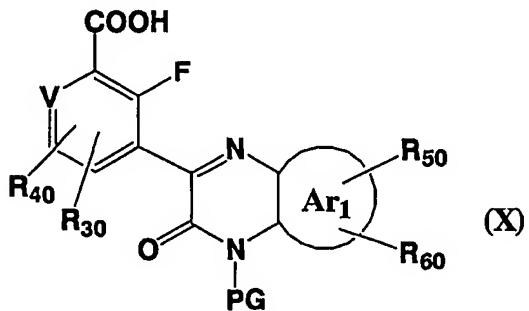
(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式(IV-d)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I-d)：



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置

換基群 $\beta$ 〉、〈置換基群 $\gamma$ 〉、〈置換基群 $\delta$ 〉及び〈置換基群 $\varepsilon$ 〉は、請求項1と同義である)で表される化合物〔即ち、X=C Oであり、Y=Nであり、かつ、Z=Sである一般式(I)で表される化合物〕を得るか、

5 \* (B-2) 或いは、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(X)：



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに〈置換基群 $\alpha_0$ 〉、〈置換基群 $\beta$ 〉、〈置換基群 $\gamma_0$ 〉、〈置換基群 $\delta$ 〉及び〈置換基群 $\varepsilon$ 〉は、前記の意味を有する)で表されるカルボン酸誘導体を得て、

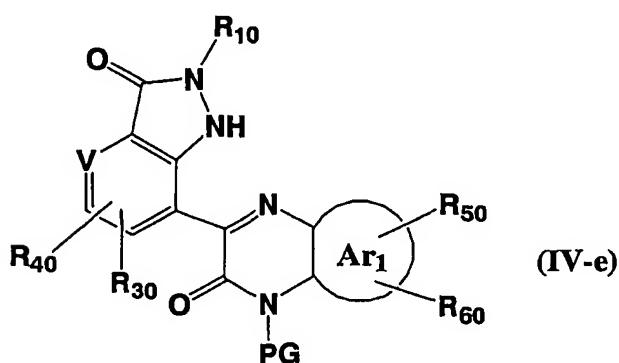
10 次に、上記式(X)の化合物と一般式(XXXIII)：



(式中、R<sub>10</sub>は、前記の意味を有し、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニル基を示す)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体とを、縮合剤存在下で

15 縮合させて、アミド化合物を得て、

次に、このアミド化合物を酸処理することによりBoc保護基を除去し、さらに分子内環化反応に付し、一般式(IV-e)：

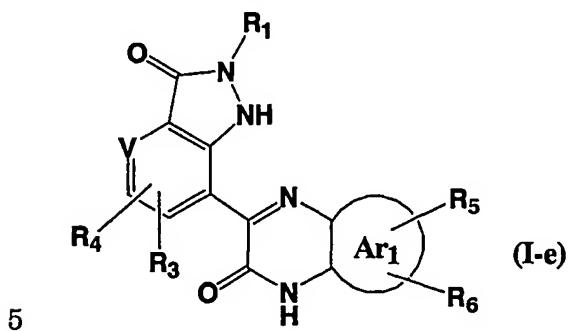


WO 02/02550

PCT/JP01/05545

154

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式(I-V-e)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I-e)：

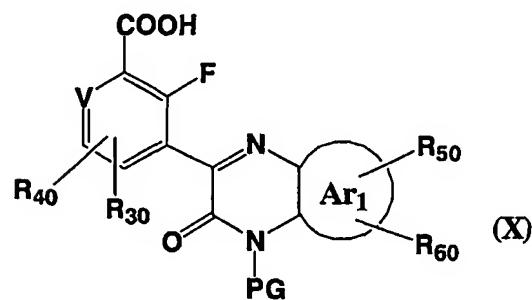


5

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 及び $\text{R}_6$ 、並びに<置換基群 $\alpha$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、請求項1と同義である)で表される化合物〔即ち、 $X=\text{CO}$ であり、 $Y=\text{N}$ であり、かつ、 $Z=\text{N}$ である一般式(I)で表される化合物〕を得るか、

10

\* (B-3) 或いは、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(X)：



(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $V$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、

次に、上記式(X)の化合物と一般式(X I)：



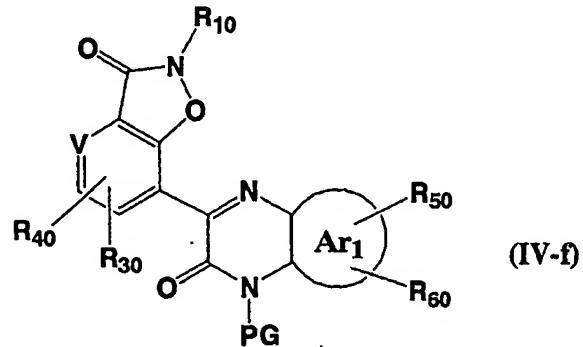
(式中、 $\text{R}_{10}$ 及び $\text{PG}$ は、前記の意味を有する)で表されるオキシム誘導体との

WO 02/02550

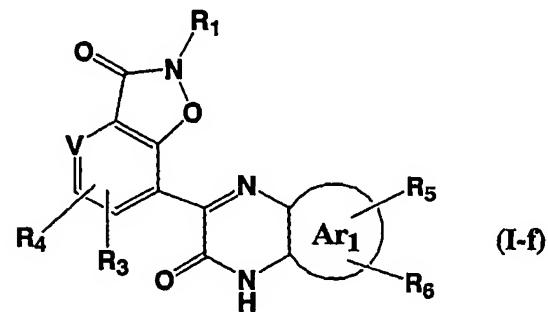
PCT/JP01/05545

155

縮合後、得られた化合物中の保護基 PG を脱離し、さらに分子内閉環反応に付して、一般式 (IV-f) :



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>10</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに<置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)の化合物を得て、適宜、上記式 (IV-f) の化合物中の保護基を除去して、一般式 (I-f) :



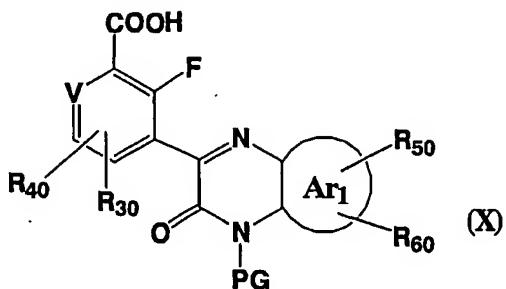
(式中、Ar<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、請求項1と同義である)で表される化合物〔即ち、X=COであり、Y=Nであり、かつ、Z=Oである一般式 (I) で表される化合物〕を得るか、

\* (B-4) 或いは、上記式 (V-e) の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式 (X) :

WO 02/02550

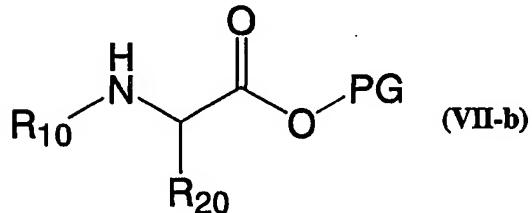
PCT/JP01/05545

156

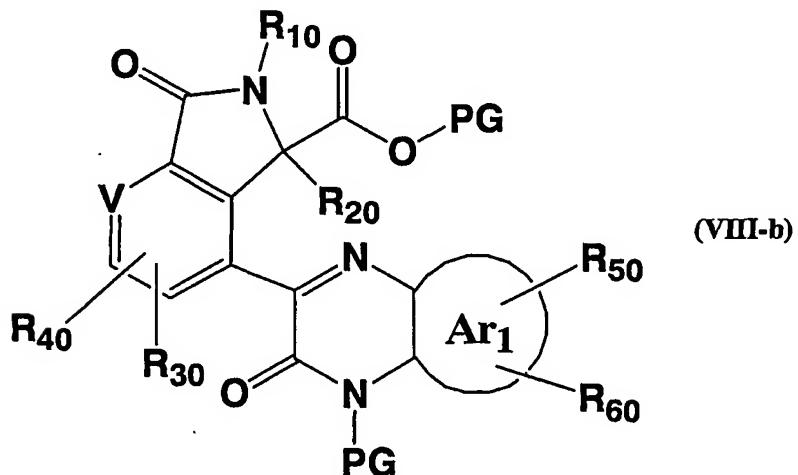


(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、

5 次に、上記式(X)の化合物と一般式(VIII-b)：



(式中、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{20}$ 及び $\text{PG}$ は、前記の意味を有する)で表される $\alpha$ -アミノ酸誘導体との縮合後、得られた化合物を塩基性条件下で分子内環化反応に付し、一般式(VIII-b)：



10

(式中、 $\text{Ar}_1$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{20}$ 、 $\text{R}_{30}$ 、 $\text{R}_{40}$ 、 $\text{R}_{50}$ 、 $\text{R}_{60}$ 及び $\text{PG}$ 、並びに<置換基群 $\alpha_0$ >、<置換基群 $\beta$ >、<置換基群 $\gamma_0$ >、<置換基群 $\delta$ >及び<置換基群 $\varepsilon$ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

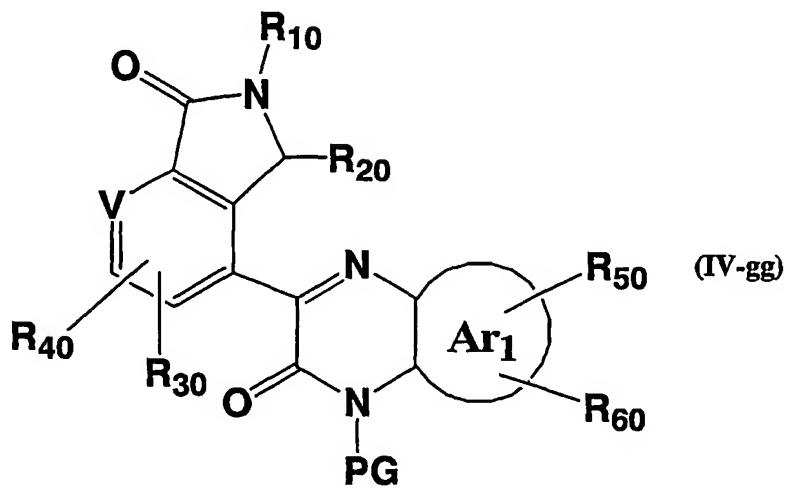
次に、上記式(VIII-b)の化合物中のピロリジノン環上のカルボン酸保

WO 02/02550

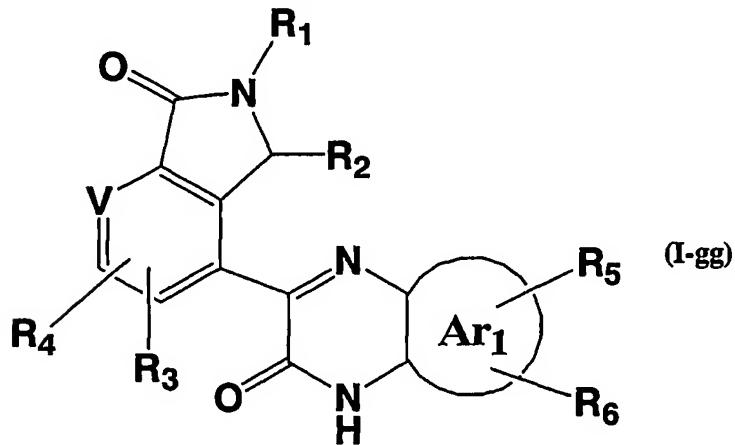
PCT/JP01/05545

157

護基 PG を脱保護し、得られた化合物中のカルボン酸を脱炭酸し、一般式 (IV - gg) :



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>10</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>30</sub>、R<sub>40</sub>、R<sub>50</sub>、R<sub>60</sub>及びPG、並びに  
5 <置換基群α<sub>0</sub>>、<置換基群β>、<置換基群γ<sub>0</sub>>、<置換基群δ>及び<置  
換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式 (I  
V - gg) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I - gg) :



(式中、Ar<sub>1</sub>、V、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>、並びに<置換基群α  
10 >、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、  
請求項 1 と同義である)で表される化合物〔即ち、X=COであり、Y=Nであ  
り、かつ、Z=CHである一般式 (I) で表される化合物〕を得る、  
ことを特徴とする製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05545

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/14, 471/04, 487/04,  
513/04, 519/00, A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00,  
35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/14, 471/04, 487/04,  
513/04, 519/00, A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00,  
35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Vol.100, abstract No.34499	1,17,18
X	Chemical Abstracts, Vol.81, abstract No.120578	1,17,18
A	WO 97/16447 A1 (Mitotix Inc.), 09 May, 1997 (09.05.97), & US 5733920 A & AU 9711164 A	1-18
A	EP 371564 A2 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 06 June, 1990 (06.06.90), & US 5028606 A & US 5037829 A & CA 2002864 A & DK 8905994 A & NO 8904734 A & AU 8945646 A & HU 52498 A & ZA 8909076 A & SU 1780536 A & IL 92486 A & CN 1042912 A & JP 2-223579 A & US 5151421 A & US 5185346 A & US 5268380 A & US 5441954 A & CN 1106004 A & CN 1106005 A & US 5612354 A	1-18

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
27 August, 2001 (27.08.01)Date of mailing of the international search report  
11 September, 2001 (11.09.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/05545

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, , 417/04, 417/114, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00,  
A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00, 35/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, , 417/04, 417/114, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00,  
A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00, 35/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Chemical Abstracts, vol. 100, abstract no. 34499	1, 17, 18
X	Chemical Abstracts, vol. 81, abstract no. 120578	1, 17, 18
A	WO 97/16447 A1(MITOTIX INC.) 9. May. 1997(09. 05. 97) & US 5733920 A & AU 9711164 A	1-18

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

27. 08. 01

## 国際調査報告の発送日

11.09.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官（権限のある職員）

富永 保



4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/05545

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 371564 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 6. Jun. 1990 (06.06.90) & US 5028606 A & US 5037829 A & CA 2002864 A & DK 8905994, A & NO 8904734 A & AU 8945646 A & HU 52498 A & ZA 8909076 A & SU 1780536 A & IL 92486, A & CN 1042912 A & JP 2-223579 A & US 5151421 A & US 5185346 A & US 5268380 A & US 5441954 A & CN 1106004 A & CN 1106005 A & US 5612354 A	1-18